

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

N°.....

62

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

22 MARS 1944

Présentée et soutenue publiquement le..... 1944

Michel, Jean BONDUELLE

Né le 29 avril 1912 à Château-Gontier (Mayenne)

Interne des Hôpitaux de Paris

L'OSTÉOPÉTROSE
MALADIE D'ALBERS-SCHÖNBERG

Président : M. HARVIER, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1944

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **BONDUELLE.**

Prénoms : **Michel - Jean.**

Date de la soutenance:

Numéro d'ordre:

BONDUELLE (Michel - Jean).

— L'ostéopétrose, maladie d'Albers-Schönberg. — *Paris, Librairie Arnette 1944, in-8°, 108 p., 2 h.-t.*

(*Th. méd. (Etat), Paris, 1944,*
n°)

BONDUELLE (Michel - Jean).

— L'ostéopétrose, maladie d'Albers-Schönberg. — *Paris, Librairie Arnette 1944, in-8°, 108 p., 2 h.-t.*

(*Th. méd. (Etat), Paris, 1944,*
n°)

BONDUELLE (Michel - Jean).

— L'ostéopétrose, maladie d'Albers-Schönberg. — *Paris, Librairie Arnette 1944, in-8°, 108 p., 2 h.-t.*

(*Th. méd. (Etat), Paris, 1944,*
n°)

BONDUELLE (Michel - Jean).

— L'ostéopétrose, maladie d'Albers-Schönberg. — *Paris, Librairie Arnette 1944, in-8°, 108 p., 2 h.-t.*

(*Th. méd. (Etat), Paris, 1944,*
n°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement le 1944

Michel, Jean BONDUELLE

Né le 29 avril 1912 à Château-Gontier (Mayenne)

Interne des Hôpitaux de Paris

L'OSTÉOPÉTROSE
MALADIE D'ALBERS-SCHÖNBERG

Président : M. HARVIER, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

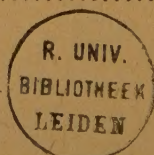
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1944

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	PASTEUR-VALLERY-
	RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRÉ.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	BROCQ
Clinique chirurgicale	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	LANTUEJOUL.
Clinique d'accouchements	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNEQUE
Clinique propédeutique	VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Professeurs sans chaire	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GENNES ...	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.	LAVIER	Parasitologie.
BONNET	Bactériologie.	LELONG	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BROUET	Pathologie médicale.	LENÈGRE	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	M ^{me} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
CACHÈRA	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	MÉNÉGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET ...	Pathologie médicale.
COUVELAIRE		MOUQUIN	Pathologie médicale.
(Roger)	Urologie.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	RENARD	Ophthalmologie.
DELAY	Pathologie médicale.	RICHET	Physiologie.
DEGREZ (H.)..	Physique.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	SOULIE	Pathologie médicale.
DIGONNET	Obstétrique.	SUREAU	Obstétrique.
DOGNON	Physique.	TURPIN	Pathologie médicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN-			
TANO	Pathologie chirurgicale.		
GALLIARD	Parasitologie.		
GARCIN	Pathologie médicale.		
M ^{me} GAUTHIER-			
VILLARS ...	Anatomie pathologique		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LE LORIER ...	Obstétrique.
CHAILLEY-		NEVEU-	
BERT	Physiologie.	LEMAIRE ...	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HUGUENIN...	Anatomie pathologique.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHEVALLIER.		DE GAUDART	
LAROCHE (G.).		D'ALLAINES.	
MOREAU.		MOULONGUET.	
SÉZARY.		MOURE.	
MM.	} Clinique obstétricale.		
ECALLE.			
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A LA MEMOIRE DE MES SŒURS
GENEVIEVE ET FRANÇOISE

A MA FIANCÉE

A MON FRERE ROBERT

A MA TANTE :

MADAME J. MALEGUE

Ancien Internè des Hôpitaux de Paris

Médecin des Hôpitaux de Nantes

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL HARVIER

Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu me suggérer l'idée de cette
thèse et me soutenir de ses conseils.*

*En témoignage de ma reconnaissance et de
mon profond respect.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES GUILLAIN

Professeur de Clinique Neurologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de la Salpêtrière
Membre de l'Académie de Médecine

En témoignage de mon très respectueux attachement.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE NANTES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SEBILLEAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. LERAT (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BUREAU

A MES MAÎTRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS :

EXTERNAT

1933 : MONSIEUR LE DOCTEUR BAUMGARTNER

1934 : MONSIEUR LE DOCTEUR HERSCHER

1935 : MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

EXTERNAT EN PREMIER

1936 : MONSIEUR LE DOCTEUR MÉTIVET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COSTE

MONSIEUR LE DOCTEUR SAUVÉ

INTERNAT

1938-1939 : MONSIEUR LE DOCTEUR M.-P. WEIL

1939 : MONSIEUR LE PROF. AGRÉGÉ HAGUENAU

1943-1944 : MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

1944-1945 : MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

1945 : MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COSTE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOLLARET,
Médecin de la Salpêtrière.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. BANZET,
Chirurgien des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANTONELLI,
Médecin des Hôpitaux.

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

ROBERTI, OUMANSKI (*in memoriam*), DUCAS.

A MES CONFERENCIERS D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS :

R.-A. SCHWOB.

FAUVERT, Médecin des Hôpitaux.

HEPP, Chirurgien des Hôpitaux.

A MES CHEFS ET A MES CAMARADES

DU 248^e R. I.

ET DE LA 18^e COMPAGNIE HIPPO.

A MES CAMARADES DE CAPTIVITÉ

A MES CAMARADES D'ETUDE ET D'INTERNAT

INTRODUCTION

Nous rapportons dans ce travail un cas d'ostéopétrose ou maladie d'Albers-Schönberg.

De cette très rare affection, nous avons pu relever 126 cas dans la littérature mondiale, dont 6 en France, en comptant notre observation ; les 5 autres cas français sont ceux de MM. Péhu, Policard et Dufourt (1929), premier cas lyonnais, repris par Dupont dans sa thèse de 1930 ; de Zaleski (1932), de Guichard et Féroldi (1942) ; de Nancy (1942) ; de MM. Cathala, Laplane et Castaigne (1943).

L'ostéopétrose est essentiellement caractérisée par une condensation osseuse généralisée qui, outre sa traduction radiologique, se caractérise cliniquement par des signes variables dans leur fréquence et dans leur intensité : fragilité osseuse, atrophie optique par compression ; anémie enfin, dont la survenue commande le pronostic vital.

Notre malade présente certaines particularités cliniques et la multiplicité des paralysies des nerfs crâniens observées chez elle font de ce cas une forme fonctionnellement très grave.

Après avoir rendu compte des examens cliniques, radiologiques et biologiques pratiqués chez cette ma-

lade, nous tracerons un tableau d'ensemble de la maladie d'Albers-Schönberg tel qu'il se dégage de la confrontation des différentes observations publiées. Si la description clinique en est maintenant bien établie, les modalités évolutives de l'affection et sa place nosologique méritent discussion. Après une rapide description anatomo-pathologique, nous envisagerons les problèmes soulevés par l'étiologie et la pathogénie.

La malade qui fait l'objet de ce travail fut déjà, en 1938, présentée à la Société de Laryngologie par MM. Bouchet, Christophe et Ledoux-Lebard. Grâce à l'amabilité du docteur Christophe, à qui nous exprimons nos vifs remerciements, nous avons pu prendre connaissance de l'observation et des radiographies prises à cette époque.

Nous tenons également à exprimer notre reconnaissance à M. le Professeur Clovis Vincent, qui a bien voulu mettre à notre disposition les radiographies et les résultats des examens pratiqués dans son service, ainsi que les coupes histologiques des fragments osseux prélevés.

Que notre Maître, M. le Professeur Paul Harvier, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et soutenu de sa bienveillante autorité, veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre respect.

OBSERVATION

Anne-Marie L..., âgée de 17 ans et demi, est adressée le 29 juin 1943 par le docteur Chavany, qui l'examine en ville, à M. le Professeur Clovis Vincent en vue d'une intervention possible. La vision est en effet tombée à 1/100° et la malade, en quelques semaines, est devenue presque aveugle.

C'est du service de Neuro-Chirurgie qu'elle est envoyée pour examens biologiques complémentaires à la Clinique médicale de l'Hôpital Cochin, où nous l'examinons.

Voici la longue histoire pathologique de cette malade:

Elle est née deux semaines environ avant terme, un an après le mariage de ses parents. On signale une broncho-pneumonie peu après sa naissance, elle n'a commencé à marcher qu'à dix-huit mois. A deux ans et demi elle ne parlait pas encore.

A cet âge, elle fut atteinte d'une paralysie faciale périphérique d'abord droite, puis gauche. Cette paralysie faciale bilatérale, attribuée alors à une encéphalite, coïncide en effet avec une poliomyélite grave du frère cadet ayant déterminé une quadriplégie et des troubles sérieux de la respiration qui durent plusieurs jours. Notons que cette poliomyélite a laissé à titre de séquelle une scoliose dorsale qui fut longtemps soignée et appareillée. Des radiographies du rachis ont été faites à diffé-

rentes reprises et n'ont jamais montré d'altérations de la texture osseuse.

Dès cette époque également, les parents remarquent que leur fille semble dure d'oreille.

De 3 ans à 6 ans, l'enfant a une progression pondérale et staturale régulière. A l'âge de 6 ans elle est rééduquée et commence alors à parler intelligiblement.

Vers l'âge de 10 ans, on remarque une baisse importante, progressive, bilatérale, de l'audition. C'est pour cette raison que trois ans plus tard, en 1938, la malade est examinée à Saint-Louis, puis à la Salpêtrière, où le docteur Christophe fait le diagnostic d'ostéopétrose.

L'état reste alors sensiblement stationnaire, la surdité s'accroissant cependant progressivement.

Les règles sont apparues entre 12 et 13 ans, et depuis ont été parfaitement régulières.

L'intelligence semble s'être développée normalement et actuellement, malgré les difficultés de l'examen chez cette malade pratiquement aveugle et sourde, apparaît normale. Jusqu'en avril 1943, elle a poursuivi régulièrement ses études (brevet de l'enseignement primaire).

Pendant l'hiver 1941-42, au cours d'une infection d'allure grippale, apparaissent des troubles de la vision avec ulcérations cornéennes qui après traitement disparaissent. Les *troubles oculaires* sont chez cette malade de date très ancienne, puisque dès la naissance les parents ont remarqué des troubles de la vision de l'œil gauche et le strabisme externe de ce même œil. En mars 1943, la vision de l'œil droit était encore de 7/10, mais rapidement l'amblyopie augmente et bientôt la malade ne peut plus distinguer que la clarté sans pouvoir discerner les contours. C'est en vue de la libération éventuelle du nerf optique droit, comprimé sans doute

par l'hyperostose du trou optique, qu'elle est adressée au Professeur Clovis Vincent.

Rien d'autre n'est à signaler dans les antécédents de cette malade. Notons en particulier que jamais elle ne fit de fracture quelconque.

Elle est née et a vécu à la campagne sans quitter sa famille et dans des conditions d'habitat et de nourriture normales.

L'histoire pathologique de sa famille est par ailleurs très pauvre.

Le père, né en 1901, est cultivateur. Son père est mort à 81 ans et sa mère vit encore, âgée de 80 ans, en excellente santé. Deux frères ont été tués au cours de la guerre 14-18 ; une sœur vit encore, mère de cinq enfants en parfaite santé.

La mère de la malade est née en 1904, d'une famille de cultivateurs. Son père et sa mère, âgés de 76 et 73 ans, vivent encore, en parfaite santé. Les seuls antécédents pathologiques de la mère consistent en une amaurose de l'œil gauche avec strabisme externe, troubles analogues à ceux qui dès la naissance ont été remarqués chez notre malade. Son frère et sa sœur sont atteints également des mêmes troubles oculaires. Deux autres frères furent tués en 14-18, ils étaient normaux. Deux autres frères vivent toujours, en parfaite santé.

Aux dires de son mari, la mère, que nous n'avons pas examinée, présenterait la même morphologie si spéciale, le même facies que sa fille, à l'exception toutefois du prognathisme. Morphologie qui se résumerait en un crâne volumineux, une face allongée, sans saillie importante des pommettes et du nez. Cette même morphologie se retrouverait à un degré moindre, comme pour leur mère, chez les sept frères et sœurs de notre malade.

De ces sept enfants, deux sont morts :

— l'un à 6 ans, d'une néoplasie abdominale sur laquelle la famille ne peut donner de renseignements plus précis ;

— l'autre à 6 mois, d'une gastro-entérite grave.

Les cinq autres sont de constitution robuste et de santé parfaite. Chez aucun on ne retrouve les troubles oculaires signalés chez leur mère et ses deux frères. De ces enfants, un seul, celui qui fut atteint de poliomyélite, fut radiographié.

Ainsi, l'étude des antécédents familiaux n'apporte qu'un minimum de renseignements. En dehors de cette morphologie spéciale et de ces troubles oculaires, dans la famille entière, chez les parents comme chez les collatéraux, on ne découvre aucune fracture. La mère fut radiographiée à plusieurs reprises ; l'aspect osseux est parfaitement normal. Nous avons fait pratiquer des radiographies du crâne et du bassin du père, elles sont absolument normales.

Nous aurions voulu préciser ces différents points, faire radiographier systématiquement les frères et sœurs, faire pratiquer un examen oculaire en particulier chez la mère. Les circonstances actuelles nous en ont empêché.

Un seul point particulier, et systématiquement recherché, a retenu notre attention : il s'agit d'un certain degré de consanguinité chez les parents. Une arrière grand-mère maternelle était cousine germaine de l'arrière-grand-père paternel. Consanguinité lointaine que nous retiendrons cependant.

Pour résumer ce long chapitre des antécédents pathologiques de notre malade, nous pouvons donc dire qu'il

s'agit d'une fille atteinte dès l'âge de 2 ans et demi d'une diplégie faciale et d'une surdité bilatérale qui va en augmentant, accompagnée bientôt de troubles de la vision. Tous ces troubles la mènent à l'âge de 13 ans à consulter à la Salpêtrière où, sur la vue si particulière de l'aspect osseux à la radiographie, le diagnostic d'ostéopétrose est porté. A l'âge de 17 ans, la vision baisse rapidement et considérablement. Cette malade ne fit jamais de fracture. Malgré les infirmités graves dont elle est atteinte, son état général reste bon. L'étude précise des antécédents familiaux n'apporte rien, à l'exception d'une lointaine consanguinité du père et de la mère.

EXAMEN CLINIQUE

Ce qui frappe tout d'abord, c'est le facies si particulier dont nous avons déjà évoqué l'aspect et dont la photographie publiée rend un compte exact.

Le volume du crâne est considérable : il a un peu l'aspect du crâne hydrocéphalique. Mais la face est volumineuse en proportion, tandis que par comparaison le nez et les oreilles semblent petits. Le diamètre occipito-frontal est de 63 cm. Le diamètre occipito-mentonnier atteint 76 cm. Le maxillaire inférieur est considérablement développé et entraîne un prognathisme qui concourt à donner à ce visage son aspect très particulier. La paupière supérieure est verticale, sans courbure, dans le prolongement du front. Les orbites, du fait de l'hypertrophie des os propres du nez, paraissent plus écartées que chez un sujet normal. L'œil gauche, comme nous l'avons déjà signalé, présente un strabisme externe. L'ensemble du visage, lorsque la malade ouvre la bou-

che, rappelle assez exactement le masque tragique du théâtre antique.

Le crâne au palper est dur, non douloureux. Les dents sont un peu espacées, mais de morphologie normale, non dystrophiques. Il n'existe pas de dents incluses.

Le reste du squelette paraît massif, mais de proportions normales. Il s'agit d'ailleurs d'une grande et forte fille mesurant 1 m. 68, pesant 74 kg. La musculature est à l'échelle du squelette. Les articulations sont parfaitement libres, la souplesse rachidienne normale.

Les téguments sont d'aspect normal en souplesse et coloration, quoique légèrement pâles. Les cheveux sont un peu raides, abondants ; le système pileux est bien développé.

Le cœur est normal. Le pouls régulier aux environs de 70. La tension artérielle à 11/7.

L'appareil pulmonaire est également parfaitement normal.

Pas de température pendant toute la durée de l'hospitalisation.

Il n'existe pas d'adénopathie. Le foie ne déborde pas le rebord costal, la rate n'est pas perceptible.

L'examen neurologique ne montre aucune anomalie de la force et du tonus musculaire des membres, de la coordination, de la sensibilité périphérique, ainsi que des réflexes cutanés et tendineux.

L'examen des paires craniennes nous retiendra plus longuement. Et tout d'abord les troubles de l'audition et de la vision.

L'examen oto-rhino-laryngologique pratiqué le 20 juillet 1943 par le docteur Lemoyne, dans le service du professeur Vincent, donne les résultats suivants :

Otoscopie. — Oreille gauche : hyperostose diffuse du conduit osseux. Le tympan est encore partiellement visible. Il paraît normal.

Oreille droite : blocage total du conduit osseux par hyperostose diffuse. On ne distingue aucun pertuis.

Audition. — Oreille gauche : perçoit la voix haute à un mètre environ, et par voie aérienne les diapasons, même aigus, mais durant un temps très raccourci. Pas d'audition osseuse.

Oreille droite : surdité totale.

Signes vestibulaires spontanés. — Nystagmus horizontal battant à gauche. Pas de déviations nettes.

Barany. — Aucune réponse par les diverses épreuves. Après l'épreuve rotatoire, la malade déclare : « Ça tourne », mais aucun nystagmus, aucun déséquilibre après l'épreuve.

Par ailleurs, on ne décèle aucune anomalie du nez et du larynx.

Les troubles de la vision sont également très graves. A gauche, nous l'avons dit, strabisme divergent constaté dès la naissance et cécité complète. A droite, la malade ne perçoit que la lumière sans pouvoir se rendre compte des contours.

L'examen ophtalmologique, pratiqué le 1^{er} juillet 1943 par le docteur Guillaumat, montre :

Le réflexe photomoteur est conservé à droite, ainsi que la motilité.

L'examen du fond d'œil à droite et à gauche montre une atrophie optique à bords flous. Gros œdème avec forte décoloration.

La sensibilité cornéenne est intacte.

Au total, surdité complète de l'oreille droite et surdité importante de l'oreille gauche, par lésion de l'oreille interne avec inexcitabilité vestibulaire.

Pour la vision : cécité gauche complète, cécité droite presque complète avec des deux côtés une image typique d'atrophie optique.

Quoique l'amaurose soit de date récente, les lésions oculaires sont déjà anciennes. En effet, l'examen ophtalmologique pratiqué en juin 1938 donnait comme résultats, outre l'agophtalmie bilatérale et l'hypertélorisme :

Vision O. G. : hypermétropie forte.

Vision O. D. : 10/10.

A droite, rétrécissement concentrique du champ à 30°.

A gauche, en quadrant inférieur gauche.

Des deux côtés, l'examen du fond d'œil montrait :

Papilles floues, pâles. Coude des vaisseaux. Image d'atrophie optique.

L'examen des autres nerfs craniens montre :

— une atteinte grave de la première paire : seules les fortes odeurs sont faiblement perçues ;

— une atteinte discrète du IX avec hypoesthésie du voile et du pharynx, et abolition du réflexe nauséux. Le voile cependant se contracte bien ;

— une atteinte des deux VII créant une paralysie faciale périphérique bilatérale.

Tels sont, chez notre malade, les résultats des examens neurologiques.

Hors les déformations craniennes importantes créant un aspect si particulier, hors les atteintes graves des VII^e, VIII^e et II^e paires craniennes et les lésions plus discrètes des I^{re} et IX^e paires, l'examen clinique ne donne pas d'autres renseignements.

C'est l'examen radiologique du squelette qui, en affirmant sur la simple vue des clichés le diagnostic, précise la cause des paralysies des nerfs craniens, dont en dehors de cette notion, l'étiologie pourrait et a pu effectivement être cherchée dans un sens entièrement différent.

L'examen radiologique montre l'existence d'une extraordinaire *condensation osseuse*, signe essentiel et tellement particulier de l'ostéopétrose qu'il lui a fait donner le nom de « maladie des os de marbre ».

Dans l'ensemble donc et généralisée à tout le squelette, la condensation osseuse donne à l'os un aspect massif avec disparition de la texture osseuse et sur plusieurs clichés disparition du canal médullaire des os longs, alors que la morphologie générale des os est conservée et leurs contours réguliers.

Les os longs du membre supérieur et du membre inférieur présentent un aspect très comparable, bien visible sur les radiographies du fémur que nous reproduisons.

Au niveau de la partie supérieure, on distingue mal la superposition des ombres des massifs trochantériens et de la métaphyse. Au niveau du col et de la tête, aspect uniforme. L'os spongieux n'est pas discernable de l'enveloppe d'os compact ; il apparaît aussi opaque qu'elle, si bien que les lignes architecturales, les travées, l'ogive ont disparu, qu'il est impossible de discerner la lame osseuse sous-trochantinienne. Il existe cependant à la partie supérieure du grand trochanter et à la partie supéro-externe de la tête, un aspect moins opaque, un peu flou. Le canal médullaire n'apparaît qu'au niveau de la partie inférieure du petit trochanter et sur toute la hauteur de l'os il est comme effacé, à peine plus transparent que la corticale. Ce canal médullaire existe

cependant mais, et c'est là un des signes primordiaux de l'affection, il est rétréci, envahi latéralement et symétriquement par la corticale très épaissie et très opaque, à tel point que la clarté centrale du canal médullaire ne représente qu'un tiers ou un quart de la largeur totale de l'os.

L'extrémité inférieure est de forme régulière et d'opacité homogène, et telle qu'elle masque entièrement sur le cliché de face l'ombre de la rotule.

Sur l'ensemble de l'os, les contours extérieurs sont réguliers et de morphologie normale, sans hypertrophie et sans hyperostose segmentaire.

Les tibias, dans leur ensemble, apparaissent comme lavés. A la partie moyenne on distingue cependant le canal médullaire, dont l'opacité est à peine moindre que celle de la corticale, qui est là aussi élargie. Aux extrémités, en particulier à l'extrémité supérieure, opacité d'ensemble où plus rien n'est discernable de la spongieuse et de la corticale.

A l'extrémité inférieure, on remarque une strie opaque transversale légèrement ondulée, parallèle à l'interligne articulaire à 2 cm. au-dessus duquel elle est située. Elle est encadrée de deux lignes plus claires. Beaucoup plus que des striations analogues à celles qui ont été décrites et qui siègent de préférence à l'extrémité inférieure du fémur, il nous semble que cette image représente le cartilage de conjugaison ou mieux une image d'arrêt du fonctionnement de l'ossification endochondrale avec persistance, qui sera sans doute temporaire, du cartilage encadré des plaques juxta-épiphysaires et juxta-diaphysaires.

Les péronés présentent un aspect analogue à la partie moyenne de l'os ; cependant, du fait sans doute de la

moindre épaisseur de l'os, le canal médullaire, rétréci, est plus facilement visible.

Au membre supérieur, l'humérus est relativement peu atteint. L'opacification osseuse est maxima au centre de la diaphyse et va s'atténuant en direction des deux épiphyses. Le canal médullaire, s'il est bien visible, est là aussi très rétréci latéralement.

La texture osseuse du radius et du cubitus est facilement reconnaissable. Mais opacité d'ensemble et réduction du canal médullaire.

Au niveau des métacarpiens et des phalanges, on retrouve les mêmes caractères. Leur morphologie et leur architecture semblent grossières, car on ne retrouve pas sur ces clichés la mince corticale et la texture osseuse délicate qui sont habituelles, et leur aspect d'ensemble est cylindrique. Aspect très particulier qui donne une image comparable à celle de doigts de poupées.

Il en est de même au niveau des métatarsiens et des phalanges des orteils. L'épaississement considérable de l'os compact est particulièrement net au niveau des métatarsiens.

Pour en finir avec les os longs, disons que la clavicule et les côtes présentent les mêmes caractères. L'opacité y est encore plus considérable qu'au niveau des os des membres. Ce n'est que dans la moitié externe de la clavicule qu'il est possible de distinguer un très mince canal central. Au niveau des côtes supérieures, on retrouve également un canal médullaire très réduit et très mince difficilement discernable. Les côtes inférieures apparaissent parfaitement uniformes dans leur opacité.

Les os courts présentent les mêmes altérations d'ensemble. Cependant, sur les os du carpe comme du tarse,

la spongieuse, cernée par un contour d'os compact beaucoup plus développé que celui de l'enveloppe compacte habituelle, est visible et apparaît trabéculée. Cet aspect est très net au niveau du premier cunéiforme, au centre duquel se détache comme une vacuole plus claire.

Les vertèbres sont très opaques, mais cette opacité n'est pas absolue, et sur le corps uniforme de la vertèbre l'ombre de l'apophyse épineuse se dessine très nettement ; mais c'est une ombre homogène et non l'ombre habituelle sertie du liseré plus sombre de la compacte qui l'entoure.

Les os plats présentent les mêmes anomalies et la condensation osseuse est particulièrement importante au niveau du bassin.

Les os du bassin apparaissent parfaitement opaques, sans aucun détail de structure osseuse. Seule l'aile iliaque est plus claire et vaguement trabéculée. Les contours sont nets et réguliers, mais l'ombre apparaît homogène et uniforme.

Mais c'est au niveau du *crâne* qu'on trouve les anomalies les plus importantes. Nous avons déjà signalé les dimensions anormales du crâne et de la face, le développement exagéré du maxillaire inférieur qui entraîne un prognathisme important. C'est au niveau des os du crâne et de la face que prédomine cet aspect caractéristique de la maladie d'Albers-Schönberg : la condensation osseuse.

Sur la radiographie frontale, cette opacification considérable mange tous les détails de l'architecture des os de la face. Le maxillaire inférieur apparaît très volumineux, lourd, entièrement opaque, et sur les clichés en incidence latérale il est difficile de distinguer les racines des dents.

Sur le cliché de profil, ce qui frappe, outre le flou du contour extérieur, c'est l'épaisseur énorme de la voûte, en particulier dans la région occipitale, où elle atteint le quadruple au moins de ce qu'elle est normalement.

Le massif pétreux forme un bloc entièrement opaque. Les sinus sphénoïdaux et ethmoïdaux sont à peine et très partiellement visibles. Toute la région comprise entre la selle turcique et le zygoma est uniformément opaque, à l'exception de deux petites taches claires au-dessous et en avant de la selle.

La selle turcique est de dimensions sensiblement normales, quoique un peu plus profonde que normalement et élargie. Les clinoides postérieures sont opaques et présentent une hypertrophie en massue de leur extrémité supérieure moins importante toutefois qu'il n'est habituel de le voir dans l'ostéopétrose. Par contre, la lame quadrilatère et les clinoides antérieurs sont le siège d'une hyperostose importante. L'ensemble de la voûte ne laisse pas voir d'empreintes digitales ni de sillons. Seuls les gros sillons vasculaires sont visibles.

Une radiographie du trou optique droit le montre rétréci et bordé d'un très épais contour osseux.

Tels sont les résultats, primordiaux pour le diagnostic, fournis par l'examen radiologique du squelette.

Voici, en résumé, les signes radiologiques trouvés :

1° Condensation osseuse très importante. Cependant, les clichés ne donnent pas cette impression d'opacité absolue observée dans d'autre cas et au milieu de laquelle il est impossible de retrouver l'image du canal médullaire.

2° Ici, le canal médullaire des os longs et la spongieuse des os courts restent visibles et discernables.

Mais un signe primordial qui avec l'aspect de condensation osseuse émerge de cette symptomatologie radiologique, c'est la réduction de la spongieuse et du canal médullaire au profit de l'os compact considérablement élargi.

3° Parfaite symétrie des lésions.

4° Généralisation à tout le squelette.

5° Répartition cependant inégale et l'opacification prédomine au niveau de certains os :

— les clavicules — et c'est un fait souvent noté — ;

— les côtes supérieures ;

— le bassin.

Elle est par contre moins marquée aux extrémités, elle ne s'accompagne d'aucune déformation des os longs.

Elle est à son maximum au niveau du crâne, qui de plus est très volumineux, hyperostoté.

— Enfin, pour compléter cette étude radiologique, soulignons le fait qu'il n'existe de calcifications autres qu'osseuses. Qu'on ne trouve aucune calcification des tissus mous, des ligaments, des tissus fibreux ou des viscères, qu'il n'existe pas de calculs rénaux.

— La répartition un peu spéciale de l'opacification osseuse, bien mise en évidence par l'étude radiologique du squelette, rend compte sans doute des particularités de la symptomatologie chez notre malade, essentiellement dominée par les compressions précoces et multiples des nerfs crâniens.

La condensation osseuse qui s'extériorise par des signes radiologiques si particuliers se traduit également par la *dureté extraordinaire de l'os*. Chez notre malade, cette dureté de pierre fut mise en évidence d'abord par les essais infructueux de ponction sternale : le trocart

ne pouvait traverser ni même entamer la surface osseuse, puis par les difficultés extrêmes que rencontrèrent les neuro-chirurgiens pour la taille du volet frontal.

*
**

Différents *examens biologiques* furent pratiqués dont voici les résultats :

Le 26 juin 1943 :

Protides	84,15
Sérine	53,44
Globuline	30,71
Sérine	
Rapport —————	1,74
Globuline	
Azote non protidique	0,24
Lipides	9,90
Cholestérol (2 fois contrôlé).....	1,50
Urée sanguine	0,22

Tous résultats parfaitement normaux.

Le métabolisme de base par contre est très abaissé, à — 25 %, sans qu'il existe d'autres signes cliniques d'hypothyroïdie.

Deux ordres d'examens nous intéressaient particulièrement :

- le métabolisme du calcium ;
- l'état sanguin.

L'étude du *métabolisme calcique* a donné les résultats suivants.

Le 15 juillet 1943 :

- calcémie : 124 mgr. pour 1.000 ;
- phosphore inorganique : 31 mgr. ;
- phosphatases : 6,26 unités Bodansky.

Phosphorémie. Phosphatases étaient normaux. Le taux de la calcémie par contre était élevé.

Il est à remarquer cependant que ce chiffre obtenu par la méthode de Guillaumin, qui donne habituellement des chiffres plus élevés que ceux communément admis et qui montent normalement entre 110 à 115 mgr., était voisin de la normale.

Un contrôle de la calcémie, le 20 décembre 1943, a donné le chiffre de 111 mgr. Chiffre cette fois absolument normal.

Il faut donc admettre qu'il n'existe pas d'hypercalcémie, ce que confirme le résultat obtenu en juillet 1938 de 85 mgr., chiffre faible.

L'étude de la calciurie a montré :

Date	Volume des urines	Ca en mgrs pour 1.000	Ca en mgrs pour 24 h.
22-12-43.....	1750	31	54
24-12-43.....	1350	34	46
28-12-43.....	1500	42	63

Quoique cette malade ait été soumise au régime dit normal et qu'il ait été impossible du fait des circonstances de lui imposer un régime alimentaire fixe — type Snapper par exemple —, les quantités de calcium éliminées dans les urines sont particulièrement faibles et nettement au-dessous de celles déterminées chez des sujets normaux.

Au total : Calcium, Phosphate inorganique, phosphatases dans le sang sont normaux.

Hypocalciurie.

L'étude du sang, numération globulaire et formule leucocytaire, donne :

	Juin 1938	16-7-43	18-12-43
Hématies	4.430.000	3.565.000	3.240.000
Hémoglobine ..	90 %	78 %	75 %
Valeur globul. .	0,95	1,09	0,97
Leucocytes	11.100	4.700	3.800
Poly. neutro. . .	55	61	64
Poly. éosino. . .	4	1	0
Poly. baso. . . .	0	0	0
Lymphocytes . .	9	3	6
Moyens Mono...	26	28	21
Monocytes	5	7	9
	1 métamyé- locyte	Anisocytose moyenne	Anisocytose moyenne

On doit donc retenir l'existence d'un degré notable d'anémie.

Cette anémie est d'apparition relativement récente, puisque les chiffres en 1938 étaient normaux.

Si elle n'est que lentement évolutive — à six mois d'intervalle, en l'absence de tout traitement, les chiffres sont sensiblement les mêmes — elle n'en comporte pas moins une indiscutable gravité pronostique.

Il eut été d'un intérêt évident d'obtenir un myélogramme qui aurait donné des renseignements plus précis sur l'état de la moëlle et l'allure de l'hématopoïèse.

Une ponction sternale fut à deux reprises tentée. Mais chaque fois le trocart rencontra une résistance invincible. Une troisième ponction osseuse fut tentée au niveau de la face externe du calcanéum qui, sur les radiographies, semblait relativement indemne. Là aussi, le trocart ne put perforer la corticale.

*
**

Pour compléter l'observation, nous donnons le *compte-rendu opératoire* qui nous a été obligeamment communiqué par le docteur Rosier :

Volet frontal droit, descendant bas en avant, près de l'arcade sourcillière.

L'os est tellement épais que la fraise du trépan électrique est trop courte pour perforer l'os en entier. Il faut donc agrandir à la gouge et au marteau chaque trou ébauché par la fraise, puis utiliser ensuite la grosse fraise ronde avec le trépan à main. Ce premier temps est très long, laborieux et pénible. L'os est en effet compact, ébourné dans sa totalité, véritable bloc d'ivoire. Il n'y a plus ni table externe, ni diploë, ni table interne.

La profondeur des trous de trépan, l'épaisseur de l'os, l'adhérence marquée de la dure-mère rendent le passage du passe-scie d'un trou à l'autre très difficile. On y arrive cependant, la section de chaque pont est très dure, les scies cassant souvent.

Enfin le volet peut être soulevé, après 1 h. 3/4 de travail.

L'os a près de 5 centimètres d'épaisseur.

La dure-mère est très amincie et a été déchirée par places, son adhérence à l'os étant très marquée surtout dans la région frontale.

Le cerveau est tendu, faisant saillie par la trépanation. Il paraît comprimé dans son ensemble par l'épaississement général des os du crâne.

Etant donné la longue durée nécessaire pour pratiquer un tel volet (2 h. 1/4), on décide de refermer provisoirement.

Remise en place du volet. Sutures musculaires et des plans cutanés selon la technique habituelle.

Dans un second temps, le professeur Clovis Vincent procède à l'élargissement du trou optique droit.

Cette intervention sera également très pénible.



FIG. 1. — On remarque sur cette photographie, prise deux mois après l'intervention, la cicatrice de trépanation. Du fait de la diplégie faciale, c'est l'expression permanente de la malade.

(Cliché de la Clinique neuro-chirurgicale.
Professeur Clovis VINCENT.)

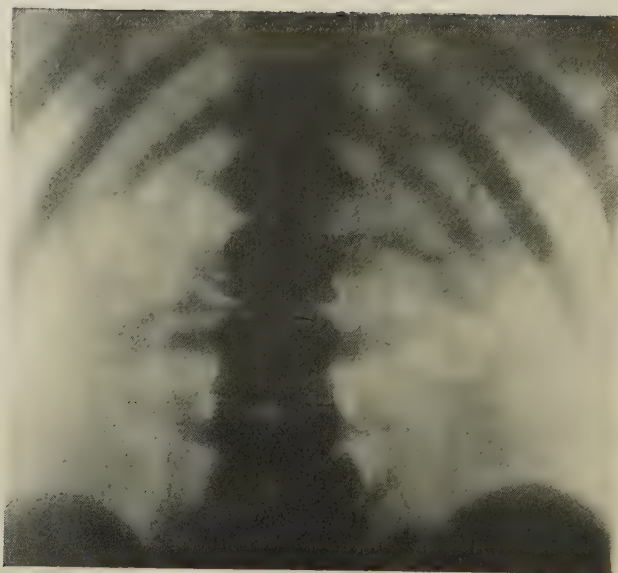


FIG. 2 et 3. — L'opacification osseuse considérable, avec disparition des détails architecturaux et de la texture osseuse, est parfaitement visible. Réduction considérable de la largeur du canal médullaire du fémur.



FIG. 4. — Radiographie de la région de la base du crâne. Enorme épaissement et densité extrême de la région basillaire et du massif pétreux. Disparition des sinus ethmoïdaux et sphénoïdaux. Hypertrophie des apophyses clinoides et de la lame quadrilatère.



$G = \frac{120}{1}$

C. GOUYRON. 44.

FIG. 5. — Vue au faible grossissement montrant l'importance considérable de la substance fondamentale ostéoïde et la pauvreté relative du tissu en espaces médullaires.



$G = \frac{350}{1}$

C. GOUYRON. 44.

FIG. 6. — Vue d'une cavité médullaire à fort grossissement. L'os est hétérogène, plus ou moins systématisé en lamelles d'apposition. Il existe quelques ostéoplastes et ostéoblastes avec absence totale d'ostéoclasie. La moëlle est hématopoïétique.

Le lobe frontal comprimé et difficile à soulever, l'épaisseur du rebord osseux rendent la découverte de la région optique délicate.

Enfin l'ouverture du canal optique, dont les parois osseuses sont excessivement épaisses et dures, exige un travail difficile et pénible. Cette ouverture est faite à la gouge et au marteau.

*
**

Des fragments osseux prélevés, le docteur Busser a pratiqué un *examen histologique* dont voici le protocole :

Fragment de tissu osseux montrant une inversion des rapports existant normalement entre travées osseuses et espaces médullaires. Alors que dans un os spongieux normal les travées osseuses, minces et déliées, paraissent disséminées dans un tissu cellulo-grasieux plus ou moins riche en éléments cellulaires mobiles de la série hémolymphe réticulaire, ici la majeure partie du fragment est constituée par une substance fondamentale plus ou moins modifiée dans le sens ostéoïde, dont la surcharge calcique s'est faite irrégulièrement, et parfois en lamelles d'apposition, et qui contient un très petit nombre d'ostéoplastes. D'autre part, la moëlle osseuse n'est plus représentée que par de rares et minces îlots, ayant conservé leurs caractères d'hématopoïèse. En outre, on ne trouve nulle part la moindre trace de cellules ostéoclasiques ou ostéolytiques.

Etant donné le point où le prélèvement a été fait et l'orientation perpendiculaire à la surface du crâne donnée à la coupe du fragment, on voit que l'architecture normale de l'os est transformée par l'absence de diploë : la pièce osseuse est de ce fait entièrement constituée d'os compact présentant les anomalies ci-dessus décrites.

L'observation que l'on vient de lire présente certaines particularités symptomatologiques et évolutives. Avant de les discuter, il nous est indispensable de donner de la maladie d'Albers-Schönberg un aperçu d'ensemble, tel qu'il se dégage de la confrontation des observations publiées jusqu'alors.

Tableau clinique d'abord — avec ses variantes cliniques et évolutives ; après quoi nous aborderons les problèmes qui ont trait à son étiologie et à sa pathogénie.

HISTORIQUE

C'est en 1904 qu'Albers-Schönberg découvrit l'affection qui porte son nom chez un homme de 26 ans qu'il fut amené à radiographier pour une fracture de l'extrémité supérieure du fémur, secondaire à un traumatisme peu important, le malade ayant appuyé sur la pédale du frein de son automobile.

L'année précédente, une laborantine, devant les clichés d'une fracture chez ce même malade, avait interprété l'ombre homogène qu'elle remarquait comme une particularité du squelette.

L'assistant, cependant, avait considéré les clichés comme sous-exposés. Et c'est ainsi que l'affection resta inconnue jusqu'à Albers-Schönberg, qui lui donna le nom de « Marmorknochenkrankheit », maladie des os de marbre.

Le malade, qui fit au cours de sa vie de nombreuses fractures, fut suivi par Reiche. Il mourut d'une anémie grave en 1927.

En 1941, Heine eut l'occasion d'autopsier la mère de ce malade, morte à l'âge de 80 ans de défaillance cardiaque, et de découvrir chez elle une ostéopétrose parfaitement latente et jusqu'alors ignorée.

Cette circonstance ajoute encore un intérêt nouveau à cette observation princeps.

En 1907, Assmann en publie un second cas chez un enfant mort-né avec hydramnios et dont les radiographies montrent une opacification osseuse.

Sick, en 1914, publie le premier cas familial, qui est repris ultérieurement par Lorey et Reye.

En 1922, Ghormley, le premier, note la consanguinité des parents.

Puis d'autres observations sont publiées. En Allemagne surtout, en Angleterre, en Suisse, aux Etats-Unis, en Suède. Le premier cas français est apporté en 1929 par MM. Péhu, Policard et Dufourt.

Ces observations concernent des enfants, des adolescents ou des adultes. Elles viennent enrichir le tableau clinique et apporter avec des examens histologiques nombreux, des examens humoraux, des précisions sur les mécanismes pathologiques et l'étiologie de l'affection.

En 1934, Mac Cune et Bradley en dénombrent 69 cas, et Harnapp 80 en 1937.

L'année suivante, Nussey complète les listes précédemment établies et arrive au total de 112.

A cette liste il convient d'ajouter les cas publiés depuis l'article de Nussey, de: Capriglione, Anderson, Fripp, Gauvain, Macchi, Lamb, Clifton, Field, Godin, Heybrock, Herscher, Heine, Guichard, Cathala.

Depuis 1940, d'autres cas d'ostéopétrose ont pu être publiés dans les pays anglo-saxons. Nous ne pou-

vons les connaître. Dans ces conditions, en comptant notre cas et en retranchant de la liste additive publiée par Nussey un cas qui à notre sens n'appartient pas à la maladie d'Albers-Schönberg, celui de Spéder, nous arrivons au total de 126.

L'affection est généralement désignée en France sous le nom de maladie d'Albers-Schönberg ou d'ostéopétrose. Ce terme d' « ostéopétrosis » fut proposé en 1926 par Karshner et fut adopté aussi bien en France que dans les pays anglo-saxons de préférence à celui d'ostéosclérose ou d' « osteosclerosis fragilis generalisata » donné en 1928 par Lauterburg, et qui peut créer une confusion. Il est cependant couramment employé dans les pays de langue allemande.

Le terme de maladie des os de marbre — *Marmorknochenkrankheit* — *Marble bones* — est fréquemment retrouvé.

SYMPTOMATOLOGIE

L'ostéopétrose est observée à tous les âges et a pu être diagnostiquée à des périodes très différentes de la vie.

C'est ainsi qu'elle fut diagnostiquée au plus tôt *in utero* (Pirie) et au plus tard à 80 ans (Heine).

Cependant c'est essentiellement une affection de l'enfance, en ce sens que nombreuses sont les formes rapidement évolutives, incompatibles avec une longue survie.

Dans presque la moitié des cas, elle est diagnostiquée avant l'âge de 5 ans et les 4/5 des cas sont observés au-dessous de 21 ans.

On peut être amené à poser ce diagnostic dans des circonstances très différentes, à l'occasion d'une fracture plus ou moins pathologique — de troubles sanguins de type anémique — d'atrophie optique — ou bien même au cours d'un examen radiologique fortuit ou systématique chez les membres d'une même famille.

Quoi qu'il en soit, le signe primordial de l'affection, celui qui en grande partie conditionne tous les autres, est donné par la *condensation osseuse*.

Cette condensation osseuse n'est pas décelable cliniquement. Et si dans certains cas particuliers, la dureté osseuse pouvait être soupçonnée par l'impossibilité de la ponction sternale par exemple, de tels faits restent exceptionnels. La fragilité osseuse, symptôme fréquent de l'affection, est loin d'en être l'apanage. Au moins un tel symptôme conduit-il immédiatement et nécessairement à une étude radiologique du squelette. Les signes radiologiques sont si constants et si évocateurs qu'eux seuls, en dehors de tout autre signe, permettent d'affirmer le diagnostic.

Rendant compte de la morphologie et de la densité osseuses, ils nous apparaissent comme les signes primordiaux de la maladie des os de marbre, les seuls véritablement constants.

SIGNES RADIOLOGIQUES OSSEUX

Nous serons bref sur les signes radiologiques, qui sont essentiellement ceux que nous avons décrits dans notre observation.

Le signe majeur est une *opacification extraordinaire des os*, qui donne aux radiographies leur aspect si particulier. Encore cette opacification est-elle bien souvent plus absolue que dans notre observation. L'os est dans ces cas d'une opacité si uniforme qu'il est impossible de distinguer l'os compact du spongieux, que tout détail d'architecture ou de texture osseuse n'existe plus et que le canal médullaire des os longs a disparu.

Dans d'autres cas, comme dans le nôtre, l'opacification est moins absolue, laissant apercevoir des détails de texture — sur les os courts, une trabéculation de la spongieuse — sur les os longs, l'image plus ou moins rétrécie d'un canal médullaire. De telles images sont fréquemment observées et Harnapp publie une radiographie d'un fémur en tous points semblable à la nôtre.

Cette opacification est généralisée à tout le squelette. Elle est cependant inégalement répartie, mais symétriquement.

Les lésions prédominent généralement sur les os du bassin, les fémurs, les clavicules, les vertèbres, la base du crâne.

Ce sont les caractères radiologiques toujours et nécessairement rencontrés, que l'on peut ainsi schématiser :

— opacification osseuse considérable généralisée à tout le squelette, prédominant à certaines régions et symétriquement répartie, avec disparition ou réduction du canal médullaire des os longs.

Certains autres signes, pour fréquents et très particuliers qu'ils soient, ne sont pas constants.

Ce sont tout d'abord les *déformations des extrémités osseuses*. Ces déformations sont parfois suffisamment importantes pour être cliniquement décelées ; mais en dehors de toute notion étiologique, c'est seul l'examen radiologique qui pourra les rattacher à leur cause.

Elles aussi sont symétriques.

Ce sont, au niveau des épiphyses, des déformations en « massue », en « crosse de golf » (clubing) telles que les dénomma Karshner. Elles sont fréquentes, surtout à l'extrémité inférieure du fémur, qui peut atteindre une largeur égale à deux fois celle de son extrémité supérieure.

De telles déformations, véritables hyperostoses, qui donnent à l'os un profil si particulier, se rencontrent également au niveau du tibia, de l'extrémité inférieure du radius, de l'extrémité supérieure de l'humérus, à l'extrémité antérieure des côtes.

Un autre symptôme, signalé déjà par Albers-Schönberg, a été fréquemment noté dans de nombreuses observations : les *striations transversales*.

Les plus typiques et les plus fréquentes siègent au niveau de l'extrémité inférieure du fémur. Ce sont des bandes, plus claires sur le négatif — correspondant donc à une zone d'opacification plus dense —, transversales, occupant toute la largeur de l'os, de quelques millimètres d'épaisseur, et dessinant fidèlement la forme du cartilage conjugal. Elles alternent avec des bandes plus sombres et donnent ainsi à l'extrémité de l'os un aspect très particulier de stratification.

Hors l'extrémité inférieure du fémur, on les rencontre au niveau du tibia et du péroné, particulièrement à leurs extrémités supérieures, au niveau du radius, du cubitus, de l'humérus à son extrémité supérieure. Dans certains cas elles sont retrouvées

au niveau des os plats : bandes alternées de l'omoplate dans l'observation de Heine — de l'os iliaque dans l'observation de Cathala, curvilignes, parallèles à la crête iliaque et qui semblent dessiner des cercles concentriques. Clifton et Frank décrivent sur l'ilion des striations analogues qui, disent-ils, donnent à cet os l'apparence d'un éventail.

Notre malade ne présente en aucun point de telles déformations en massue ou de striations transversales.

Au contraire, et tout particulièrement au niveau des os longs des mains, se rencontre un aspect cylindrique bien particulier. Par contre, dans cette forme, qui semble de toute manière à prédominance crânienne, les lésions du crâne sont très importantes.

D'une façon générale, *les déformations crâniennes* sont très marquées.

Il s'agit essentiellement :

— d'un épaissement global, mais prédominant au niveau de l'occipital et du massif pétreux ;

— d'une déformation souvent décrite et donnée comme caractéristique des apophyses clinoïdes postérieures hypertrophiées en forme de massue, avec, comme conséquence, le rétrécissement de la selle turcique ;

— parfois, d'un épaissement de la lame quadrilatère ;

— Albers-Schönberg a noté l'hyperostose de la crista galli ;

— il est possible de constater sur les clichés pris dans les incidences spéciales, l'épaississement et le *rétrécissement des trous de la base*. C'est ainsi que Clifton, par exemple, donne une bonne radiographie montrant le rétrécissement du trou optique. Il apparaît aussi d'une façon évidente chez notre malade.

Ces anomalies osseuses conditionnent également les déformations craniennes décelables cliniquement et sur lesquelles nous reviendrons.

Dans notre observation, il y a prédominance certaine des lésions au niveau des os du crâne et de la face. Outre le crâne énorme, existe un élargissement et un épaississement considérable de toute la face, avec, en particulier, un développement extraordinaire du maxillaire inférieur entraînant un énorme prognathisme.

L'examen radiologique, s'il ne montre pas un développement en massue des clinoïdes postérieures très net, met en évidence un épaississement certain de la lame quadrilatère. La selle turcique est un peu profonde et élargie. La voûte dans son ensemble est très épaissie et cet épaississement est maximum, et véritablement considérable au niveau de l'occipital.

D'autres anomalies osseuses plus rares ont été décrites. Ce sont les aspects d'opacité exagérée donnant des images arrondies plus sombres, en particulier au niveau des os longs. Dès sa première description, Albers-Schönberg les signale au niveau des côtes. Elles sont multiples et très nettes dans l'obser-

vation de Gauvin, où elles sont visibles chez la mère et chez la fille, atteintes toutes deux d'ostéopétrose.

Nancy enfin, décrit un aspect très spécial du squelette. Chez son malade, il observe les images suivantes : « Une coque périphérique claire, irrégulière, sans homogénéité de teinte, entoure tout l'os qui se détache très noir et très compact, donnant l'image d'un sequestre, tandis qu'aux extrémités, dans la région métaphysaire, cette coque forme une couche épaisse entre l'os compact et le cartilage de conjugaison, qui est lui-même entouré par cette auréole plus claire, irrégulière, boursouflée, avec des saillies. » Un tel aspect n'avait été décrit nulle part. « Seul Karshner, dit Nancy, semble avoir retrouvé un aspect analogue. »

Tels sont les signes radiologiques observés dans la maladie d'Albers-Schönberg. Lorsque l'affection est découverte chez l'enfant et chez l'adolescent, le fait qu'il s'agit d'un squelette en cours de développement entraîne certains signes particuliers. On admet habituellement qu'avec un retard du développement général il existe un retard du développement osseux, c'est-à-dire retard dans l'apparition des points d'ossification et retard à la fermeture des fontanelles. Leur soudure est en effet souvent très tardive. Dans un cas de Karshner, à trois ans et demi la fontanelle n'est pas encore fermée. Bernhardt note que, chez son malade de 26 ans, les cartilages épiphysaires ne sont pas encore soudés.

En réalité, de nombreuses observations signalent une apparition normale des points d'ossification.

Dans notre observation, il y a même accélération du développement osseux. Chez cette jeune fille de 18 ans, on ne retrouve sur les films radiographiques aucune trace de cartilage conjugal, alors que normalement à cet âge devraient persister de nombreux points d'ossification secondaires des os plats et des os longs.

MORPHOLOGIE GENERALE

A l'étude de ces signes osseux en quelque sorte directs, se rattache celle de la morphologie générale.

Retard du développement, avons-nous dit, avec hypotrophie fréquente. Mais ce sont là des signes inconstants qui ne sont guère observés que dans les formes à évolution rapide, apanage d'ailleurs de l'enfant.

Il est très fréquent par contre — et c'est même la règle — d'observer des troubles de la morphologie du crâne.

Le crâne est habituellement volumineux et cette augmentation de volume semble due à deux processus :

— un, d'épaississement de la voûte crânienne, mais qui ne peut entrer que pour une part peu importante dans l'augmentation souvent considérable des dimensions crâniennes ;

— l'autre, dû à l'hydrocéphalie effectivement très souvent rencontrée ainsi qu'en témoignent de nombreuses observations (Pease, de Sanctis et Alter, Lorey et Reye, Sick, Kraus et Walter, Kudrjawtzewa, Mc Cune et Bradley). La cause semble en être la gêne apportée à la circulation du liquide céphalo-rachidien et à la circulation veineuse de retour par le rétrécissement des trous de la base.

Notre malade présente le facies très particulier que nous avons dit. Seul Karshner fait mention d'un facies anormal. Chez ses trois malades, qui étaient des enfants, il retrouve une expression si singulière que ces trois enfants donnaient l'impression d'être des « triplets ». C'est, dit-il textuellement, « une expression différente de celle de l'idiotie mongolienne, du crétinisme, de l'achondroplasie. La face est large, les yeux sont écartés, ils ne sont pas obliques. L'épicanthus n'est pas épaissi. La racine du nez est enfoncée. L'extrémité en est large et retroussée. Les lèvres sont épaisses, et la bouche maintenue fermée ne laisse pas sortir la langue. La chevelure est abondante. En outre la peau est ridée et le malade est d'apparence sénile. » Il est certain que cette description comporte plusieurs traits communs avec la nôtre. Cependant, les photographies publiées donnent une impression entièrement différente. Elle n'est pas de hideur comme chez notre malade, mais essentiellement de sénilité. La photographie d'une de ses malades de 11 ans est à point de vue typique, qu'il compare à une « old lady ».

Rattachons enfin à cette description osseuse et aux troubles du développement, le retard habituellement signalé de la dentition avec inclusions fréquentes et malformations.

Fréquentes, de plus, sont les suppurations d'origine dentaire, souvent extensives et nécrosantes, ayant pu aller même jusqu'à la séquestration du maxillaire (Schallow, Davis et Farrell).

*
**

De tous ces signes osseux, les signes radiologiques restent les signes de base, ceux sans lesquels on ne saurait affirmer le diagnostic, ceux qui seuls sont capables de redresser un diagnostic qui, sur l'existence d'autres signes cliniques, pouvait s'orienter dans un sens entièrement différent, ceux enfin qui sont parfois les seuls — grâce à un examen radiologique fortuit ou accidentel — à affirmer le diagnostic en l'absence de tout autre signe.

FRAGILITÉ OSSEUSE

Le plus souvent d'ailleurs, l'ostéopétrose se caractérise en clinique ou s'extériorise par d'autres symptômes. Un des plus fréquents, qui dans la moitié des cas au moins est le signe révélateur, est la fragilité osseuse. Elle se traduit par des fractures sinon spontanées, du moins provoquées par un traumatisme peu important.

Ces fractures pathologiques se rencontrent aussi bien dans les formes lentement évolutives que dans les formes à évolution rapide et grave — aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Dans certains cas, le traumatisme est véritablement minime. C'est ainsi que le malade princeps d'Albers-Schönberg se fractura le fémur pour avoir appuyé sur la pédale de son frein d'automobile, que celui de Clairmont et Schinz provoqua une fracture en heurtant un tabouret. Dans son enfance d'ailleurs, il avait déjà été atteint de nombreuses fractures. De tels accidents en effet si facilement provoqués, ne restent pas uniques et l'histoire de ces malades est entrecoupée de multiples fractures. Signalons, pour leur fréquence particulière, les observations d'Albers-Schönberg, de Davis, d'Alexander, de Clairmont et Schinz, de Nadolny, de Kraus et Walter, de Godin, de Harold Root. Cette dernière observation est particulièrement curieuse, car des fractures multiples furent découvertes chez une enfant de deux mois radiographiée pour une fracture récente de l'humérus. Il faut donc admettre que toutes les fractures antérieures se sont produites *in utero*.

Enfin le malade de Cathala, Laplane et Castaigne, qui à l'âge de 12 ans avait déjà subi treize fractures, est un exemple parlant de l'importance que peut prendre dans certains cas la fragilité osseuse.

C'est le fémur qui est de beaucoup le plus fréquemment atteint, puis l'humérus, les os de la jambe et de l'avant-bras.

Les fractures de côtes sont rares, moins cependant que celles du bassin et de l'omoplate, qui ont été exceptionnellement signalées.

Il semble que ces fractures soient peu douloureuses. Cependant, dans certaines observations les phénomènes douloureux semblent ceux de toute fracture.

La réparation se fait dans des délais normaux, parfois un peu retardés, et par un cal souvent volumineux.

Chez certains malades la fragilité osseuse apparaît donc extrême et comparable à celle observée dans l'ostéopsathyrose qui a pu être dénommée: « maladie des hommes de verre ». Dans d'autres cas elle est bien moindre. Ce sont pourtant des malades qui au cours de leur vie présentent quelques fractures, parfois une seule. Remarquons d'ailleurs que dans la vie souvent très écourtée de ces malades, trois, quatre ou cinq fractures représentent un élément hautement pathologique. Dans certains cas enfin, la fragilité osseuse fait entièrement défaut et ces malades peuvent mener une vie normale, exposée à tous les traumatismes habituels, sans présenter une seule fracture au cours de toute l'évolution de la maladie ; c'est le cas de notre malade.

Cette fragilité d'os si denses et si durs semblerait aisément un signe paradoxal. Nous reviendrons plus loin sur cette question. Disons seulement maintenant qu'elle s'explique par la perte de l'élasticité de l'os, dont la trame fibrillaire conjonctive n'existe pas.

La fragilité osseuse est donc un signe inconstant mais fréquent, souvent le signe révélateur précieux dans ce cas, car il entraîne presque automatiquement la prise de radiographies. Il se rencontre indifféremment dans toutes les formes évolutives de la maladie d'Albers-Schönberg, aussi bien chez le nouveau-né ou l'enfant que chez l'adulte.

*
**

Tels sont les signes osseux que nous avons dénommés directs de l'ostéopétrose. Il est aussi deux ordres de manifestations que, étant donné leur fréquence, nous considérons plus comme des symptômes de la maladie que comme des complications :

— les paralysies des nerfs craniens, essentiellement de la II^e paire ;

— des manifestations sanguines, à type d'anémie, qui règlent le pronostic vital de l'affection et constituent la façon habituelle de mourir de ces malades.

COMPRESSIONS DES NERFS CRANIENS

Nous disons compressions des nerfs craniens car les parésies ou paralysies de ces nerfs sont provoquées par leur étranglement au niveau des trous de la base rétrécis par le processus de condensation et d'hyperostose.

Dans quelques observations on a pu noter sur les radiographies le rétrécissement du trou optique et sur un de nos films l'image en est très nette — moins

cependant que dans l'observation de Clifton, qui signale un comblement presque complet. La pathogénie de ces manifestations nerveuses a d'ailleurs été prouvée par de nombreuses autopsies qui ont montré le nerf comprimé dans un trou optique rétréci (Lorey et Reye, Kraus et Walter, Pease, de Sanctis et Alter).

Dans notre cas, même constatation opératoire. Le trou optique fut chirurgicalement agrandi et le nerf libéré. Mais l'atrophie du nerf optique était déjà acquise et les lésions irréversibles. Si d'ailleurs l'amaurose s'est constituée assez brusquement en l'espace de trois mois, les lésions étaient de date ancienne, puisque l'examen du fond d'œil donnait dès 1938 des signes d'atrophie optique.

L'atrophie optique, dont l'éventualité domine pour une bonne part le pronostic fonctionnel, est de beaucoup la plus fréquente des manifestations nerveuses de l'ostéopétrose.

Si c'est rarement le signe clinique qui ouvre la scène en attirant le premier l'attention, c'est un signe très fréquent observé dans presque la moitié des cas. Il survient parfois très précocement et il semble bien que certains enfants dès leur naissance soient aveugles.

Il se traduit par les signes habituels de l'atrophie optique avec amblyopie et rétrécissement progressif du champ visuel aboutissant à l'amaurose. L'examen du fond d'œil donne les signes habituels de l'atrophie optique.

On a signalé, mais beaucoup plus rarement : exophtalmie, nystagmus, paralysie de la VI^e paire avec strabisme.

Notre malade, outre une atrophie optique bilatérale d'apparition relativement récente, présente un strabisme divergent de l'œil gauche qui fut constaté dès les premiers mois de sa vie.

A côté de la compression de la II^e paire, les compressions des autres nerfs craniens sont d'une grande rareté.

Une atteinte du VIII^e est signalée **deux fois** : par Clairmont et Schinz, par Clifton, Frank et Freeman. Encore s'agit-il d'une atteinte discrète du nerf auditif constatée à l'âge de 5 ans chez une fille dont on a reconnu par ailleurs la cécité à l'âge de 1 an.

La paralysie du VII^e est elle aussi exceptionnelle. Elle est constatée par Kretzman et Roberts : paralysie faciale unilatérale chez leur malade âgée de 21 ans ; par Kopylow et Runowa, associée à une atrophie optique ; par Alexander.

On ne retrouve nulle part dans la littérature de cas où la symptomatologie nerveuse fut aussi riche que chez notre malade. Dans notre observation, l'atteinte des nerfs auditifs et des nerfs optiques font de cette forme une forme lamentable du point de vue fonctionnel. Il s'y ajoute encore l'anosmie et l'atteinte bilatérale discrète du IX^e, enfin la diplégie faciale qui fut la première manifestation clinique. Malgré ses circonstances d'apparition peu de temps

après une poliomyélite chez un frère, nous la rattachons à cette étiologie de compression directe du nerf du fait de ses caractères de bilatéralité et de concomitance et du fait de l'atteinte multiple des paires craniennes qui font réellement de cette forme une forme cranienne prédominante et lui impriment une allure très particulière.

TROUBLES SANGUINS

Les troubles sanguins constituent une manifestation fréquente de l'ostéopétrose. Ils en sont souvent le signe révélateur et l'étude des statistiques montre que dans un peu plus du tiers des cas, c'est à propos d'une anémie que le diagnostic fut porté.

Sa date d'apparition au cours de l'évolution de la maladie est extrêmement variable et dépend de son allure évolutive.

Quoi qu'il en soit, c'est toujours un symptôme d'une haute gravité pronostique, c'est la façon habituelle de mourir de ces malades.

Il semble bien probable que dans la suite de l'évolution des formes silencieuses de maladie d'Albers-Schönberg diagnostiquées chez des sujets plus ou moins jeunes, une anémie évoluera progressivement pour finalement entraîner la mort.

C'est l'histoire même du malade d'Albers-Schönberg qui, indemne en 1904 de tout trouble sanguin, mourut vingt-trois ans plus tard d'une anémie grave qui évoluait depuis des années.

L'anémie représente le phénomène le plus constamment retrouvé.

Le taux des globules rouges est diminué de façon plus ou moins considérable, tombant habituellement aux environs de 2 ou 3 millions.

Les chiffres extrêmes qui ont été relatés sont de : 967.000 dans l'observation de Mac Cune et Bradley ; 962.000 dans le cas de MM. Péhu, Policard et Dufourt.

En règle il s'agit d'une anémie hypochrome et des chiffres extraordinairement bas d'hémoglobinémie ont été rapportés. Reiche, réexaminant le malade d'Albers-Schönberg, constate pendant des années un taux d'hémoglobine oscillant entre 20 et 10 %.

Dans certains cas rares, il s'agissait d'anémie hyperchrome. Ainsi le malade de Péhu avait à côté de la chute considérable du taux des hématies, une hémoglobinémie à 60 %.

Ces anémies s'accompagnent en règle des signes habituellement constatés dans de tels cas : anisocytose, poïkilocytose et polychromatophilie.

Dans presque tous les cas, on constate également la présence dans le sang circulant, de cellules de la série érythroblastique, normoblastes et mégaloblastes atteignant des taux de 10 à 15 pour 100 leucocytes, et même en un cas de 35. Guichard et Féroldi notent une réaction mégacaryocytaire importante.

Un autre symptôme des troubles médullaires est la thrombopénie qui a été observée dans quelques cas. Nadolny, Mac Cune et Bradley, Heybrock, constatent

une diminution considérable du nombre des plaquettes et du purpura.

Les *éléments blancs* sont le plus souvent en nombre normal.

Il existe cependant dans certains cas une leucocytose importante. C'est ainsi que dans les cas de Nadolny il atteint 62.000, de Mac Cune et Bradley 51.000, de Parsons et Wilkinson 50.000, de Nancy 32.000.

Dans ces cas, la formule blanche montre une myélocythémie habituelle.

Les anémies graves s'accompagnent, en règle générale, d'une augmentation de volume du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques.

L'examen anatomo-pathologique, maintes fois pratiqué, montre l'existence dans ces organes de foyers de formation sanguine.

Assmann note ainsi des signes d'activité hémato-poïétique dans le parenchyme hépatique.

Nadolny et Reiche constatent des foyers myéloïdes dans le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, avec présence dans ces organes de nombreux érythroblastes et de formes immatures de la série granuleuse. Péhu retrouve les mêmes aspects et note dans le parenchyme rénal la présence de nombreux foyers myéloïdes.



La *pathogénie* de ces troubles sanguins a été diversement interprétée.

1°) — L'explication la plus simple qui en a été donnée la première met en jeu un processus en quelque sorte mécanique.

L'empiètement progressif de l'os compact sur la cavité médullaire est responsable de l'anémie, anémie myélophtisique dont la conséquence est l'hématopoïèse vicariante de la rate et des ganglions lymphatiques. Ce mécanisme qui rendrait compte de ces anémies très longtemps bénignes, à peine marquées et très lentement évolutives, entre certainement en ligne de compte.

Un fait quasi expérimental vient à l'appui de cette hypothèse : ce sont les observations d'anémies légères constatées au cours des « ostéoscléroses exogènes » dues à l'intoxication par le fluorure de calcium et sur lesquelles nous reviendrons.

Flemming, Moller et Gudjohnnsonn ont rapporté en effet le cas de 30 sujets, ouvriers d'une usine de cryolithe, qui présentaient une ostéosclérose fluorique avec anémie secondaire se chiffrant en moyenne par 3.700.000 hématies avec 77 % d'hémoglobine.

Il faut cependant remarquer qu'il n'existe pas de rapport entre le degré de l'ostéopétrose et l'anémie.

Kraus et Walter, Nadolny, Lorey et Reye ont rapporté des cas où l'opacification osseuse était relativement peu importante avec une anémie grave.

Lohn et Salinger, Scharisch, Clairmont et Schinz, par contre, notent des ostéoscléroses particulièrement denses sans anémie.

2°) — De tels faits, indiscutables, tendent à faire admettre l'autre hypothèse, parfaitement logique et plus satisfaisante pour l'esprit, de l'évolution simultanée et parallèle des deux faits : opacification osseuse et fibrose médullaire.

On admet en effet, nous le verrons ultérieurement, que l'affection est une dyscrasie héréditaire du tissu mésenchymateux, tissu responsable de la formation de l'os et de la moelle. On peut donc admettre que les deux processus vont de pair, sans influence l'un sur l'autre.

L'histologie apporte un nouvel argument en nous apprenant que si la cavité médullaire est réduite, irrégulière, des espaces médullaires persistent cependant où la moelle est normale ou remplacée par endroits par du tissu fibreux.

S'appuyant sur de tels faits et sur des faits d'ordre clinique, des auteurs tels que Harnapp, Herzenberg et Lewit ont pu distinguer des formes sans anémies, des formes avec anémies, et faire de ces différentes formes des groupes distincts pour lesquels le mode de transmission héréditaire serait différent, dominant pour les premières, récessif pour les secondes.

Cette question doctrinale nous retiendra d'ailleurs ultérieurement.

*
**

C'est chez l'enfant que l'on voit les anémies sévères et rapidement évolutives.

C'est en règle une anémie avec splénomégalie et

adénopathies plus ou moins volumineuses, et en général sans altération de la série blanche.

Il est vraisemblable que de telles anémies sont souvent étiquetées : anémies spléniques, pseudo-leucémies, etc..., et qu'elles ne sont pas rapportées à leur vraie cause.

Dans tous les cas où une anémie ainsi observée ne répond pas à un cadre nosologique défini, où elle ne fait pas sa preuve étiologique, il faudrait penser à la maladie d'Albers-Schönberg comme à un diagnostic exceptionnel certes, mais y penser systématiquement. La sanction d'une telle attitude serait un examen radiologique qui entraînerait le diagnostic exact.

SIGNES HUMORAUX

Les études humorales dans l'ostéopétrose ont porté surtout sur l'équilibre phospho-calcique.

Une telle affection en effet, avec fixation exagérée du calcium, devait évoquer comme par réflexe l'hypothèse d'un trouble du métabolisme calcique, et l'on conçoit toute l'importance de son étude du point de vue des mécanismes pathogéniques.

En règle, les dosages du calcium, du phosphore inorganique, des phosphatases, sont normaux dans le sérum. Ce sont, nous l'avons vu, des résultats normaux ou sensiblement normaux que nous avons également obtenus.

Dans quelques cas cependant, ces chiffres sortent des limites normales.

La calcémie a été trouvée élevée dans de rares observations.

— Schultze note une calcémie « double de sa valeur normale ».

— Kopylow et Runowa obtiennent des chiffres variant entre 11,6 et 13,1 mgr. pour 100.

— Flood, des chiffres entre 14,6 et 16,6.

— Lauterburg donne une calcémie à 12,5 mgr. pour 100.

Le phosphore inorganique du sérum est dans deux cas au-dessus de la normale :

— Kopylow le trouve à 7 mgr. pour 100 à deux reprises.;

— Cortes Llado à 7 mgr. pour 100.

Enfin les phosphatases, encore moins systématiquement recherchés que calcémie et phosphorémie, ont un taux élevé dans la seule observation de Har-napp.

L'interprétation donnée par l'auteur en est d'une manifestation secondaire « expression d'un phénomène compensateur ».

L'étude du bilan calcique a été pratiquée par plusieurs auteurs et par certains de façon très complète.

Voici les résultats obtenus :

— Laurell et Walgreen : aucune augmentation de la rétention calcique au cours des 12 jours d'observation.

— Flood : en 3 jours d'épreuve, rétention calcique peu élevée.

— Bernhardt : est le seul à signaler un bilan faiblement négatif, avec un régime normal.

— Mac Cune et Bradley : obtiennent en 10 jours d'épreuve un bilan franchement positif qui cependant, étant donné la concomitance d'un rachitisme grave, n'est pas à retenir.

— Clifton donne un bilan calcique positif dans toutes les périodes étudiées.

Plus rarement encore a été étudiée l'influence sur l'excrétion urinaire et sur la calcémie des agents mobilisateurs du calcium.

— Flood note que l'injection de 15 unités d'hormone parathyroïdienne reste sans effet sur le taux de la calciurie et de la calcémie. Avec 25 unités, il obtient une élévation de ces deux chiffres.

— Harnapp, avec ce même agent, n'obtient d'effet manifeste qu'avec 40 unités.

— Par l'emploi d'A. T. 10 de Holz, dont on sait le pouvoir mobilisateur d'où découle son emploi dans le traitement de la tétanie parathyréoprive, même avec de grosses doses, il ne note pas de mobilisation notable du calcium. Par des injections de doses relativement élevées de parathormone, il obtient une élévation très notable de la calcémie, allant jusqu'à 15 mgr. pour 100, avec parallèlement augmentation de la calciurie et abaissement de la phosphatémie.

— Clifton enfin n'obtient aucune influence sur la phosphorémie et la calcémie par l'administration de chlorure d'ammonium, d'extrait thyroïdien, d'extrait

hypophysaire contenant le facteur thyroïdote, d'extrait parathyroïdien.

De tous ces résultats, nous concluons à un équilibre phospho-calciqne normal en règle générale, avec bilan calciqne normal ou positif — et nos résultats personnels sont de même sens — avec résistance envers les agents mobilisateurs du calcium.

Tous ces signes plaident en faveur d'un métabolisme du calcium non troublé.

*
**

Les autres signes humoraux ne présentent pas la même importance de premier plan.

Signalons seulement que chaque fois qu'ils furent recherchés, ils furent trouvés normaux.

Il en est ainsi de l'équilibre lipido-protidique trouvé parfaitement normal chez notre malade.

Le métabolisme de base, rarement déterminé chez ces malades, est toujours dans les limites normales.

Les chiffres qui en sont les plus éloignés sont ceux de Ghormley avec + 11 % et d'Assmann avec + 39 %.

Ils restent exceptionnels et nous sommes les seuls à donner un chiffre négatif : — 25 %.

Ajoutons enfin que les analyses chimiques des os pratiquées par de nombreux auteurs (Pirie, Kopylow, Kudrjawtzewa, Péhu, Lauterburg) ont chaque fois donné des résultats dans les limites de la normale.

FORMES CLINIQUES - ÉVOLUTION

Telles sont donc les différentes manifestations de l'ostéopétrose, dont nous avons vu qu'une seule était absolument constante : la marmorisation, l'éburnation généralisée à tout le squelette, avec sa traduction radiologique.

Les autres signes, qu'il s'agisse des plus fréquemment observés : fragilité, atrophie optique, anémie, sont inconstants, et la triade symptomatique proposée par Zwerg et Laubmann, qui groupent opacification osseuse, fragilité, modifications de la formule sanguine, ne peut être retenue. Nombreuses en effet sont les formes parfaitement silencieuses où seul un examen radiologique fortuit ou systématique de tous les membres d'une même famille dans laquelle on a découvert un cas d'ostéopétrose a pu conduire au diagnostic.

D'autres symptômes sont encore plus inconstants : accidents dentaires, hydrocéphalie, compression des paires crâniennes autres que la II^e.

L'âge auquel apparaissent les divers symptômes est très variable et ils se manifestent aussi bien chez le nouveau-né que chez l'enfant ou l'adulte.

Chez l'enfant, c'est souvent à l'occasion de troubles sanguins qu'est posé le diagnostic.

Mais aussi la latence fréquente de l'affection explique que bien souvent ce n'est que très tard dans la vie qu'elle est découverte — et souvent fortuitement. Ainsi Mc Peak, examinant les membres d'une famille où il avait découvert par hasard un cas de maladie d'Albers-Schönberg, fait le même diagnostic chez la grand'mère âgée de 60 ans. Même découverte de Pagenstecher chez un homme de 65 ans.

En 1939, Heine découvre une ostéopétrose à l'autopsie d'une femme de 80 ans, indemne, sa vie durant, de toute manifestation clinique. Nous tenons d'ailleurs à résumer en quelques mots cette observation qui, outre qu'elle représente un triomphe de l'esprit de système, est intéressante à plus d'un point de vue.

Une femme de 80 ans, artérioscléreuse, hyposystolique, fait un ictus et meurt dans le service de Heine.

L'autopsie est pratiquée, qui montre les lésions habituelles de l'asystolie. Mais Heine, suivant la routine de son protocole d'autopsie, voulant prélever une partie de la V^e lombaire, tombe sur un os anormal qui lui fait songer à une maladie de Paget méconnue. Il prélève alors le bassin, la moitié des os pairs, la calotte crânienne. Et c'est l'examen macroscopique et histologique dont il donne longuement le détail qui le conduit au diagnostic d'ostéopétrose. Se renseignant alors sur la maladie, il apprend de son médecin traitant qu'il s'agit de la mère du malade princeps d'Albers-Schönberg.

Quoi qu'il en soit, les types multiples sous lesquels se présente l'affection, son allure évolutive essentiellement variable ont très rapidement attiré l'attention et de nombreux auteurs ont proposé plus ou moins légitimement de distinguer différentes formes de l'affection.

La plupart ont distingué, comme Mac Peak par exemple, deux formes :

— une *maligne*, se caractérisant très tôt dans la vie par les diverses manifestations cliniques : opacification osseuse, hydrocéphalie, anémie, forme de l'enfance donc et qui commencerait, précise l'auteur, pendant la vie intra-utérine ;

— une forme *bénigne*, forme de l'adulte, dont le début serait plus tardif. A progression lente, et dont les manifestations cliniques se résumeraient en une inconstante fragilité osseuse.

Cette classification est vraie en ce sens que ces cas sévères, rapidement évolutifs, se terminant en quelques mois ou quelques années par la mort, ne se rencontrent que chez des enfants ou des nourrissons. Mais ce fait apparaît aussi comme un argument clinique important tendant à prouver que le début de l'affection se place dès la naissance et même dès la vie intra-utérine. Si en effet l'affection pouvait débiter à une date ultérieure, il n'y aurait aucune raison de principe pour que ces malades fassent toujours — et sans une exception — une forme bénigne — ou au moins relativement bénigne, toujours lentement évolutive, entrant dans le second groupe de l'auteur.

Cette classification, outre qu'elle préjuge de la date de début, sur laquelle nous reviendrons d'ailleurs, nous apparaît bien incomplète et loin de rendre compte des différentes formes observées.

Harnapp, à qui il fut donné d'observer six cas d'ostéopétrose dans la même famille — chez le père et cinq de ses enfants — reprend les différentes observations publiées jusqu'alors et propose la classification suivante :

— *Forme I* : forme maligne avec fragilité osseuse et anémie. Forme qui répond à la description originale d'Albers-Schönberg.

— *Forme II* : sans anémie ou au moins sans anémie sévère, avec fragilité osseuse.

— *Forme III* : forme familiale bénigne, ne se traduisant par aucun signe clinique, ni fragilité osseuse, ni anémie. C'est à ce troisième groupe que répondent les cas qu'il rapporte.

Il conclut à l'unicité de ces formes « d'ostéoscléroses généralisées primitives », mais réserve le terme de « maladie d'Albers-Schönberg » au premier groupe.

Malgré cette unicité, il rattache les formes I et II à une hérédité de caractère récessif ; la forme III, familiale, transmise de génération à génération, à une hérédité dominante.

C'est là une classification plus complexe, plus complète, qui fait entrer en discussion différentes notions.

Elle nous semble cependant un peu artificielle. Il est certain que dans la règle, ces formes rapidement

évolutives et graves comportent dans leur symptomatologie la fragilité osseuse.

Cependant, il est des cas où elle fait défaut, témoin les observations de Karshner, de Hässler et Krauspe.

La fragilité osseuse n'apparaît donc pas en relation directe avec la gravité vitale de la maladie.

L'existence — si souvent prouvée — de formes lentement évolutives avec grosse fragilité osseuse le prouve.

Harnapp décrit sa forme familiale comme parfaitement silencieuse. Cependant l'observation de Mac Peak, dont la publication est antérieure d'un mois seulement à celle de Harnapp, s'élève contre cette affirmation.

Cet auteur en effet relate le cas familial le plus complet qui ait été jusqu'ici rapporté, comprenant huit malades appartenant à trois générations : la grand'mère, ses deux filles et cinq des enfants de l'une d'elles. Or, si six de ces cas sont absolument silencieux, latents, deux comportent une indiscutable fragilité osseuse, sans d'ailleurs d'autre manifestation clinique.

La distinction entre les formes à transmission de caractère récessif et les formes familiales à gène dominante est-elle légitime ? Une distinction analogue est au demeurant invoquée par Herzenberg et Lewit, qui font une séparation de principe entre les formes avec anémie et les formes sans anémie, mettant en cause à leur origine deux gènes différents

Harnapp précise même qu'il ne peut y avoir dans une même famille changement d'état, de forme, de génération à génération.

L'article de Heine, qui en 1940 rapporte l'observation de la mère du malade d'Albers-Schönberg, infirme cette façon de voir.

La mère fait en effet une forme qui pourrait être prise comme type de la forme silencieuse, alors que son fils meurt après de longues années d'évolution entrecoupées de fractures quasi-spontanées, d'une anémie grave et lentement progressive. C'est même ce cas qu'Harnapp prend comme type de sa forme I, dite forme maligne.

Cette classification enfin apparaît trop schématique. Le malade princeps fut classé par Harnapp dans sa forme I, car cet auteur connaissait alors l'évolution, la survenue et la progression de l'anémie. Mais lors des premiers examens, cet homme, qui présentait alors pour toute manifestation clinique une fragilité osseuse, pouvait être, *devait* être classé dans la forme II.

Dans quel groupe, suivant la classification de Harnapp, classer notre malade ?

Elle n'a pas de fragilité osseuse, et cependant la forme qu'elle présente est loin d'être une forme silencieuse. Outre les compressions multiples des nerfs craniens, elle est atteinte d'une anémie — anémie encore discrète, mais certainement évolutive.

Peut-elle être classée dans la forme II ?

De toutes façons, malgré l'évolution qu'on peut légitimement supposer, elle ne peut être classée *encore* dans le groupe I.

Il nous apparaît nettement que ces différentes formes décrites isolément et dans un cadre rigide ne représentent en réalité que des phases évolutives d'une même maladie, comme un *moment* évolutif. Il ne nous semble pas possible de faire des distinctions de principe entre différentes formes. Il s'agit de la même maladie, dont l'allure évolutive diffère d'un malade à l'autre.

L'étude des différentes observations publiées fait clairement ressortir que deux modalités évolutives se dégagent et nous proposons de distinguer :

1° — Des *formes rapidement évolutives* observées pour cette raison même qu'elles sont rapidement évolutives, chez l'enfant uniquement, avec survenue précoce et évolution rapide de l'anémie.

Ces formes sont habituellement accompagnées de fragilité osseuse.

L'atrophie optique, de beaucoup la plus fréquente de toutes les compressions nerveuses, n'y est ni nécessaire, ni constante.

2° — Des *formes lentement évolutives* où l'anémie, si elle survient, est tardive, lentement progressive et permettant une longue survie.

Les manifestations cliniques, en dehors de l'anémie qui représente le facteur essentiel du pronostic vital, sont très variables.

— La fragilité osseuse est inconstante ; elle peut être isolée ou associée à une atrophie optique.

— L'atrophie optique, les autres compressions des nerfs craniens, peuvent survenir isolément sans aucune fragilité osseuse.

— Il est enfin des formes parfaitement silencieuses. Au maximum ces formes restent durant toute leur évolution asymptomatiques, et la mort survient provoquée par une cause intercurrente sans que l'affection se soit dévoilée par un signe quelconque. C'est la forme habituelle de l'ostéopétrose familiale.

Il est même vraisemblable qu'elle est plus fréquente qu'il n'est signalé, et que l'examen systématique qui est loin d'être toujours pratiqué, des ascendants et des collatéraux, permettrait d'en découvrir de nombreux cas.

*
**

A cette question de l'évolution est liée celle de la *date d'apparition* de la marmorisation, du début réel de l'affection.

On ne peut tenir aucun compte de la date d'apparition des manifestations cliniques, telles qu'atrophie optique ou anémie. Non plus que de la fragilité osseuse, quoiqu'elle semble exister dès le début de l'affection. Mais les conditions de vie du nourrisson font que si elle n'est pas extrême, elle reste latente.

Il est des cas indiscutables de début pendant la vie intra-utérine. Nous avons signalé celui de Pirie, celui d'Assmann.

Le cas de Clifton est encore plus démonstratif, car le début *in utero* fut prouvé rétrospectivement. Chez

une fillette de 5 ans 1/2, aveugle dès l'âge de 18 mois, le diagnostic d'ostéopétrose est fait sur l'aspect radiologique typique de films pris après des fractures pathologiques.

Or, cette fillette avait été radiographiée à l'âge de 10 jours, à la suite de convulsions qu'elle avait présentées dès le deuxième jour de sa vie.

On avait alors diagnostiqué une hypertrophie du thymus sans remarquer l'aspect marmoréen du squelette, visible cependant sur cette radiographie recherchée ultérieurement.

Une seconde radiographie de contrôle avait été faite à l'âge de 10 semaines, et l'aspect osseux était encore passé inaperçu. Un examen minutieux ultérieur de ce cliché montre dès cette époque la première bande transversale sur la métaphyse de l'extrémité proximale de l'humérus.

Il est, dans ces conditions, indiscutable que le processus ostéopétrosique a commencé *in utero*.

Chez de nombreux malades, l'affection n'est découverte qu'à l'âge adulte. En l'absence de tout commémoratif pathologique ayant trait à l'ostéopétrose, certains auteurs concluent que l'affection, dans ces conditions, ne débute qu'à l'âge adulte.

Ainsi, Gerstel distingue une forme commençant dans l'enfance et conduisant précocement à la mort, d'une forme de l'adulte commençant après la puberté et évoluant lentement. Gerstel semble bien penser que la forme de l'adulte commence *anatomiquement*

après la puberté, sans donner d'ailleurs de son opinion d'indication explicite.

Imaginons cependant que chez notre malade les manifestations cliniques de compression des nerfs craniens n'aient commencé que tardivement, après la puberté. Il aurait été alors impossible de préciser l'époque du début. Or, dès l'âge de 2 ans 1/2 elle présente une diplégie faciale dont la pathogénie n'est démontrée qu'ultérieurement, mais dont l'existence prouve un début dans la petite enfance.

Outre l'argument clinique que nous avons donné, basé sur le fait que l'adulte ne fait jamais de formes rapidement évolutives, des constatations histologiques plaident pour un début anatomique précoce.

Au cours de plusieurs examens anatomo-pathologiques très complets, on a en effet découvert l'existence, au milieu de la diaphyse, des os longs d'îlots cartilagineux plus ou moins volumineux.

Ces îlots cartilagineux ne peuvent être interprétés que comme les restes d'une ossification endo-chondrale défectueuse. Ils peuvent non seulement provenir du cartilage épiphysaire, mais encore être considérés comme des restes du cartilage embryonnaire.

Heine fait très justement remarquer qu'on ne peut les concevoir comme formés ultérieurement par l'endoste, car au cours de son très minutieux examen anatomique, il n'a pu en retrouver aucune trace dans la voûte crânienne, primitivement conjonctivale.

Heidger, sur des résultats anatomiques entièrement comparables, arrive aux mêmes conclusions.

De tous ces faits on peut conclure que le début anatomique de la maladie d'Albers-Schönberg se place tôt dans la vie, au moins au cours des années de croissance.

Quoiqu'une telle hypothèse soit tentante pour l'esprit, il reste impossible d'affirmer que, dans tous les cas, le début se place dès la naissance ou même au cours de la vie intra-utérine.

En conclusion de ce long chapitre, nous pouvons dire :

— que la maladie d'Albers-Schönberg, ou ostéopétrose généralisée, est une ;

— que son début anatomique — sinon clinique — se place dans les premières années de la vie, peut-être même au cours de la vie intra-utérine ;

— qu'elle se présente sous deux modalités évolutives qui commandent des aspects cliniques entièrement différents, comportant un pronostic très dissimilable ;

— les formes rapidement évolutives, formes de l'enfant, où la mort survient en quelques mois ou quelques années par anémie ;

— les formes lentement évolutives, avec une survie plus ou moins longue, parfois considérable, dans lesquelles l'anémie n'est pas constante, découvertes seulement à l'âge adulte et qui sont pluri, pauci ou asymptomatiques.

PRONOSTIC

De ce que nous avons dit sur l'évolution, sur l'allure évolutive de l'ostéopétrose, se dégage le pronostic. Le pronostic vital est essentiellement dominé par la possibilité de l'anémie, sa survenue et son évolution. C'est dire que le pronostic est particulièrement sombre dans les formes rapidement évolutives, où les premiers troubles de la formule sanguine surviennent en règle dans les premières années de la vie. Le pronostic se compte alors par mois.

Par contre, dans les formes lentement évolutives, la survenue de l'anémie est tardive, son évolution lente et le pronostic vital incomparablement plus favorable.

Cependant le pronostic fonctionnel est dans de nombreux cas lamentable, tant du fait de la fragilité osseuse qui détermine des fractures répétées, multiples, que de l'atrophie optique si fréquente.

Il n'est que de considérer l'état dans lequel se trouve notre malade, sourde et aveugle à l'âge de 17 ans, pour juger du lamentable pronostic fonctionnel que peut comporter l'ostéopétrose dans des formes où le pronostic vital est à peine en jeu.



Le pronostic peut-il être modifié **par la thérapeutique** ?

A cette dyscrasie héréditaire du tissu mésenchymateux, il n'existe pas de traitement étiologique. Le traitement se bornera à la prévention et à l'appareillage des fractures si elles surviennent.

Les complications nerveuses de compression semblent être au-dessus de toute ressource thérapeutique. Si la libération du nerf comprimé est parfois techniquement possible comme chez notre malade, les lésions semblent trop progressives et de date trop ancienne lorsqu'elles se manifestent cliniquement, pour être alors réversibles.

Quant au traitement de l'anémie, il reste dans tous les cas décevant, pratiquement inopérant.

ÉTIOLOGIE

Dans l'étiologie de l'ostéopétrose, le sexe ni la race ne semblent jouer de rôle.

En effet, dans les 110 cas rassemblés par Nussey et dans lesquels il est fait mention du sexe, on trouve 58 malades du sexe masculin pour 52 du sexe féminin.

Pour la race, si la majorité des observations rapportées concernant des malades de race allemande ou anglo-saxonne, il est des cas en Scandinavie, dans les pays latins. Kerr a rapporté une observation d'ostéopétrose chez un nègre. Il en existe un cas chez un Japonais.

L'étiologie syphilitique a été invoquée dès la connaissance de l'affection. Le malade d'Albers-Schönberg avait une réaction de Bordet-Wassermann positive dans le sang et l'auteur avait conclu au rôle de la syphilis dans le déterminisme de la maladie des os de marbre.

En réalité, un Bordet-Wassermann positif ne fut retrouvé qu'une seule fois : par d'Istria.

Une étiologie d'ordre différent fut invoquée par différents auteurs : c'est l'action de *processus mor-*

bides exogènes démontrés par l'expérimentation et par l'observation en clinique humaine.

On a comparé les résultats expérimentaux obtenus par Wegener avec les lésions rencontrées dans l'ostéopétrose. Cet auteur en effet, faisant ingérer à des animaux d'expérience de minimes quantités de phosphore blanc, obtenait des hypercalcifications considérables des os longs, avec, chez les poules en particulier, disparition du canal médullaire.

L'analogie avec la maladie marmoréenne se complétait du fait connu, dans l'intoxication par le phosphore, de la nécrose du maxillaire.

Ces faits purent conduire à l'hypothèse que l'ostéopétrose serait provoquée par un trouble du métabolisme du phosphore.

En réalité, nous l'avons vu chez tous les malades étudiés, ce métabolisme est normal et en aucun cas de maladie d'Albers-Schönberg une intoxication par le phosphore ne peut être invoquée.

Il en est de même pour l'intoxication par le strontium, mise en avant par Lehnerdt et qui reste un fait expérimental, n'entrant en aucun cas en ligne de compte dans l'étiologie des ostéoscléroses humaines.

Par contre, Flemming et ses collaborateurs rapportent, en 1932, 30 cas d'ostéoscléroses généralisées chez des ouvriers travaillant dans une usine de cryolithe avec extension du processus calcifiant aux ligaments. Ces cas sont superposables à ceux rapportés par Spéder. En 1936, Spéder découvre par hasard à la radiographie d'un homme de 44 ans, atteint d'une fracture

de l'omoplate après traumatisme violent, un aspect marmoréen de presque tout le squelette, à l'exception des extrémités distales d'un certain nombre d'os, mais s'accompagnant de calcifications ganglionnaires, abdominales et hilaires, intra-craniennes, et d'une infiltration calcaire des parois vésicales.

Examinant plusieurs sujets de la même région marocaine, il retrouve les mêmes anomalies, très comparables à celles décrites chez les animaux de la même région sous le nom de « Darmous ».

Cette marmorisation du squelette est due à l'intoxication chronique par le fluorure de calcium contenu en petites quantités dans l'eau de boisson de ces régions. Elle fut d'ailleurs prouvée expérimentalement.

En 1939, des auteurs sud-américains, Capizzano et ses collaborateurs, rapportent neuf cas analogues chez des sujets vivant dans un pays aux conditions telluriques semblables à celles de la région d'où provenaient les malades de Spéder.

En réalité, il s'agit là de faits différents de ce que l'on observe dans la maladie d'Albers-Schönberg. Différents aussi du point de vue étiologique, puisque cette intoxication fluorique manifeste, généralisée à tous les êtres vivants de cette même région, ne peut en aucun cas être retrouvée dans les cas d'authentique maladie d'Albers-Schönberg. Spéder, d'ailleurs, établit bien la distinction. « Que notre malade, dit-il, ait un squelette de marbré, la radiographie le démontre. Qu'il soit atteint de la maladie d'Albers-Schön-

berg, nous ne le croyons pas. Nous estimons en effet qu'à côté de la maladie des os marmoréens, à côté de l'*ostéopétrose-maladie*, il y a une ostéopétrose symptomatique qui peut être la traduction osseuse de troubles d'origines diverses. »

Il est à remarquer cependant qu'une confusion est possible sur le mot « ostéopétrose », que nous voudrions voir réservé à la désignation de la maladie d'Albers-Schönberg.

Les ostéoscléroses généralisées, d'origine exogène n'appartiennent donc qu'au diagnostic de l'ostéopétrose, et dans aucun cas légitime de cette affection, une intoxication exogène ne peut être retrouvée.



Par contre, très tôt le caractère *familial* de la maladie frappa les auteurs, ainsi que la fréquence de la *consanguinité* chez les ascendants.

Le caractère souvent familial de l'affection devait en effet attirer l'attention.

Lorey et Reye retrouvent l'affection chez trois frères et sœurs, et plus tard un de leurs cousins germains, avec consanguinité des parents.

Kudrjawtzewa, chez quatre frères et sœurs avec consanguinité des parents.

Frank, chez des sœurs et un frère.

Cohn et Salinger, Lauterburg, Dusi et Jacotti, chez des frères et sœurs.

Par ailleurs, la *consanguinité des ascendants* fut fréquemment trouvée.

Dans les cas rassemblés par Nussey, elle est explicitement démontrée dans 23 cas.

Ces 23 cas se répartissent entre 14 mariages consanguins dont 8, comprenant 10 cas, sont entre cousins germains. Dans notre cas aussi, la consanguinité, quoique beaucoup plus lointaine, est indiscutablement à retenir.

Cependant, cette consanguinité est déniée chez 20 malades appartenant à 11 familles. Mais il s'agit là des « formes familiales » telles que les a délimitées Harnapp et il s'agit sans doute de faits un peu différents sur lesquels nous reviendrons.

Dans 69 cas, il n'est pas fait mention d'une consanguinité qui n'a pas été systématiquement recherchée.

Son rôle cependant, dans l'étiologie de l'ostéopétrose, est plus éloquemment encore prouvé par les faits suivants :

Les deux parents des malades de Kudrjawtzewa avaient été mariés auparavant.

De son premier mariage, le père a trois enfants normaux.

De son premier mariage, la mère a un enfant normal.

De leur union *consanguine* naissent cinq enfants, dont deux meurent en bas âge et dont les trois autres sont atteints d'ostéopétrose.

D'Istria rapporte un cas analogue : de son premier mariage, le père a eu trois enfants normaux. De son deuxième mariage avec une cousine germaine naissent cinq enfants :

- trois meurent en bas âge ;
- un est débile mental ;
- le cinquième est atteint d'ostéopétrose.

Ces différents faits conduisent très simplement à la conclusion que l'ostéopétrose est une affection héréditaire de caractère *récessif* et la consanguinité des ascendants va parfaitement de pair avec cette hypothèse.

D'autres faits ne cadrent cependant pas avec cette conclusion. Il s'agit des cas où l'affection est transmise directement de génération à génération.

Ce sont les cas de Ghormley, Lauterburg, Pirie, Zaleski, Pagenstecher, Harnapp et Heine, qui concernent deux générations successives.

Le cas de Mac Peak est encore plus complet, puisqu'il concerne trois générations successives : la grand'mère, ses deux filles et cinq de ses petits-enfants.

Il est possible que des générations antérieures aient été atteintes, mais la fréquence des formes silencieuses dans ces cas familiaux explique que l'histoire pathologique de la famille puisse être exempte de toute manifestation bruyante de l'ostéopétrose, qui peut ainsi passer inaperçue.

Pour expliquer par un gène à caractère récessif une telle transmission directe, il faudrait supposer la rencontre d'un *malade* homozygote avec un porteur sain, hétérozygote, de la tare. Un très simple calcul des probabilités montre qu'une telle circonstance est impossible avec tant de fréquence.

Il faut donc admettre que dans ces cas l'hérédité est de caractère *dominant* et que là, la consanguinité ne joue aucun rôle.

Nous avons vu que des auteurs tels que Harnapp faisaient entre les cas familiaux à hérédité dominante et les cas à caractère récessif une division de principe. Les premiers étant bénins et asymptomatiques, les seconds se traduisant par des manifestations cliniques plus ou moins graves et par une anémie plus ou moins rapidement évolutive.

En réalité, nous l'avons vu, le cas de la mère du malade princeps infirme ce schéma.

La seule notion étiologique certaine que l'on puisse retrouver, c'est que l'ostéopétrose est une maladie héréditaire à transmission tantôt récessive où la consanguinité des parents joue un rôle évident, tantôt dominante.

DIAGNOSTIC

Du diagnostic de l'ostéopétrose, nous pouvons dire qu'il est difficile à la fois et très simple.

Difficile devant des manifestations cliniques telles que l'anémie, l'atrophie optique, et plus encore une autre compression d'une paire crânienne. Il suffit pour illustrer cette affirmation de rappeler que chez notre malade la diplégie faciale, les troubles de l'audition et de la vision ne furent rapportés à leur vraie cause que lorsqu'une radiographie fut pratiquée.

Lorsqu'on a songé à prendre des radiographies, le diagnostic alors devient aisé. C'est ce qui fait que la fracture pathologique conduit immédiatement au diagnostic.

L'aspect radiographique est typique, nous l'avons dit, et quasi-pathognomonique.

Il est inutile de nous attarder aux signes différentiels des autres affections osseuses telles que maladies de Paget, de Recklinghausen ou de Lobstein, qui comportent des caractères radiologiques entièrement différents.

Le diagnostic ne peut également se discuter avec les *ostéites éburnantes* ou *ostéites condensantes localisées*, dans le cadre desquelles entrent diverses affections :

— Tibias éburnés (Froelich).

— Leontiasis ossea.

— Mélorhéostose (Léri).

— Ostéose éburnante monomélique de Putti.

— Ostéopathie hyperostosique de Zimmer.

— Ostéite condensante de Sicard, à localisation habituelle lombo-sacrée.

— Ou avec les localisations néoplasiques à allure condensante, à type par exemple de vertèbre d'ivoire.

Dans tous ces cas, l'opacification osseuse est toujours localisée et un examen radiographique complet du squelette les différencie avec une extrême facilité des lésions généralisées observées dans l'ostéopétrose. Il en est de même pour l'ostéopœcilie ou ostéite condensante disséminée, où les os des membres apparaissent comme criblés de taches arrondies.

Le diagnostic ne se pose en réalité qu'avec les processus généralisés de condensation osseuse.

1° Avec les *ostéoscléroses par intoxication exogène*. Nous avons suffisamment insisté sur les caractères de ces ostéoscléroses fluoriques. Rappelons seulement que la calcification étendue d'une façon considérable aux parties molles, la notion d'intoxication hydrique, alimentaire, ou industrielle, sont des caractères distinctifs qui permettent un diagnostic facile.

2° *Les ostéoscléroses secondaires à des troubles médullaires* s'observent à titre de complication de certaines affections sanguines, telles que leucémies myéloïdes « pseudo leucémies », lipomatose médullaire.

Elles surviennent donc dans des conditions étiologiques très différentes. Elles sont secondaires à l'atteinte de la moelle osseuse et représentent d'après Baumgarten un véritable « processus cicatriciel ».

Leur aspect histologique est bien différent de celui de l'ostéopétrose.

L'examen anatomo-pathologique montre essentiellement l'épaississement des travées osseuses qui parcourent la moelle, avec transformation de la moelle en tissu scléreux.

Surtout, l'opacification osseuse est dans la règle bien moins dense. Krauspe, à l'autopsie de 10 enfants morts de leucémie, découvre des lésions anatomiques osseuses certaines, mais qui ne seraient qu'exceptionnellement suffisantes pour être reconnues à la radiographie.

En fait, pas une seule fois, dans les 20 cas recueillis en 1932 par Wolf, le diagnostic ne fut fait cliniquement. Il fut régulièrement une découverte d'autopsie.

La condensation osseuse enfin n'est pas généralisée à tout le squelette, mais irrégulièrement répartie sur les os longs. La calotte crânienne est indemne, la base du crâne à peine touchée et intacts les trous de la base.

L'allure clinique de ces ostéoscléroses est donc bien différente de celle de la maladie d'Albers-Schönberg. Cependant, Schmidt classe dans ce groupe le cas d'un nouveau-né qui, du fait des circonstances étiologiques, semble plus logiquement appartenir à l'ostéopétrose.

Le diagnostic de l'ostéopétrose apparaît donc particulièrement aisé, à condition toutefois que l'on soit en possession des images radiographiques du squelette.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Dans son étude, nous nous bornerons à celle des os. C'est là, en effet, le point important, et nous avons déjà signalé, à propos des troubles sanguins, les lésions constatées au cours des anémies graves, des organes lymphopoétiques, rate et ganglions, ainsi que des foyers myélogènes trouvés plus rarement dans le foie ou dans les reins.

ANATOMIE MACROSCOPIQUE

Il est une première altération typique de l'ostéopétrose : *la dureté extraordinaire des os*.

Les tentatives faites de ponctions sternales, les difficultés rencontrées à la taille du volet de trépanation, en rendent parfaitement compte. Cette dureté est retrouvée au cours de toutes les autopsies et signalée par tous les auteurs. Les côtes, les vertèbres, sont « impossibles à couper avec le couteau », dit G. Nadolny. Elle est généralisée à tout le squelette, atteignant les os courts et les os plats aussi bien que les os longs.

La coupe fait apparaître un second caractère typique :

la réduction considérable, parfois la disparition des espaces médullaires.

La radiographie faisait déjà prévoir un tel caractère. Il suffit pour s'en convaincre d'examiner la partie supérieure des fémurs (fig. 3). Le canal médullaire y apparaît très mince ; sa largeur est réduite à un tiers à peine ou un quart de la largeur totale de l'os.

La disparition totale du canal médullaire s'observe parfois. Ainsi, la coupe sagittale du tibia gauche du malade de Péhu montre une disparition complète du canal médullaire, dont la place est occupée par « un tissu éburné, blanc, jaunâtre, dur, qui comble entièrement la cavité médullaire disparue ».

Dans certains cas, la coupe sagittale montre aux épiphyses l'alternance de bandes éburnées blanchâtres, avec des bandes rougeâtres, stratifications dont nous avons décrit la traduction radiologique.

Les os plats et les os courts présentent des altérations analogues : grande dureté et disparition plus ou moins complète de la spongieuse, remplacée par un tissu éburné dur et blanchâtre.

Au crâne, ce sont les caractères que nous avons décrits. L'os est là aussi, éburné, dur et blanchâtre, avec disparition du diploë — les trous de la base, nous l'avons dit, sont rétrécis, étranglant plus ou moins complètement les nerfs et les vaisseaux auxquels ils donnent passage. Les clinoides antérieures, postérieures surtout, sont développées en massue rétrécissant la selle turcique.

ANATOMIE MICROSCOPIQUE

Les caractères histologiques d'ensemble sont ceux qui apparaissent si nettement sur nos coupes :

— augmentation de la corticale ;

— au niveau de la spongieuse, bouleversement de l'architecture normale, dû à l'encombrement, à l'élargissement et au développement excessif des travées osseuses serrées les unes contre les autres, qui délimitent des espaces médullaires irréguliers et irrégulièrement disposés.

Les espaces renferment dans certains cas une moelle en activité hématopoïétique normale, telle que nous l'observons sur nos coupes. C'est le fait des formes non compliquées d'anémie.

Dans d'autres cas, le tissu médullaire est transformé en tissu fibreux, avec une hématopoïèse minime ou inexistante. De tels aspects sont habituellement observés dans les examens des prélèvements nécropsiques, les malades étant morts d'anémie de type myélophthisique.

Nous notons par ailleurs sur nos coupes, l'absence d'ostéoclastes et le petit nombre d'ostéoblastes. La proportion relative de ces cellules est très diversement interprétée.

Si, pour Nadolny, Lauterburg, Schultze, l'os renferme peu d'ostéoclastes et beaucoup d'ostéoblastes, c'est l'inverse qui est observé par Kraus et Walter, alors que Clifton montre l'absence à peu près complète de l'un et de l'autre. Peut-être de telles diver-

gences trouvent-elles leur raison dans l'âge différent des os examinés ou dans l'allure évolutive de la maladie.

Dans presque toutes les descriptions, le périoste est décrit comme parfaitement normal. Il apparaît donc, et Heine insiste sur ce point, que le périoste étant étranger à ces processus d'édification de l'os anormal, ils dépendent presque exclusivement de troubles de l'ossification endochondrale et endostéale. C'est un argument de plus tendant à placer le début de l'affection au moins dans les années de croissance, sinon très tôt dès les premières années ou les premiers mois de la vie.

Effectivement, de nombreuses recherches ont porté sur les zones de formation osseuse et les anomalies décrites le sont de façon à peu près semblable par de nombreux auteurs, tels que Dijkstra, Pirie, Laubmann, Clifton.

Ce qui apparaît nettement, c'est la tendance à la formation osseuse suivant des processus normaux. Plus exactement, l'histologie montre la parfaite régularité des premières étapes de l'ossification enchondrale :

— apparition de la couche sériée des cellules cartilagineuses ;

— dégénérescence hypertrophique de ces cellules en même temps que se produit la calcification de la substance fondamentale ;

— poussée conjonctive et vasculaire dans les cavités cartilagineuses.

Mais à cette étape ne se produit pas le phénomène essentiel qui commande la « variation modelante », l'énorme résorption osseuse qui s'accomplit normalement.

Au total, l'os enchondral apparaît formé de substance fondamentale dense, dans laquelle de petits canaux contiennent du tissu conjonctif et des capillaires.

Dans ces canaux, contre la substance fondamentale, on voit de minces couches de tissu osseux lamellaire.

Ce défaut de résorption et ce vice de l'ostéogénèse expliquent également la persistance, dans les diaphyses des os longs, des îlots cartilagineux dont nous avons signalé l'importance, décrits entre autres par Heine et par Clifton.

Pour l'os périenchondral, la même anomalie se produit ainsi que pour l'os de membrane dont le type est le crâne. Dijkstra donna de ces différents aspects une description très claire.

Ces constatations histologiques sont de la plus haute importance quant au mécanisme de formation de l'os dans l'ostéopétrose.

Le phénomène essentiel semble en être un *ralentissement de la résorption* de la substance fondamentale cartilagineuse et de l'os primitif.

PATHOGÉNIE

Devant une affection telle que l'ostéopétrose — caractérisée par un trouble manifeste de la calcification généralisée à tout le squelette — on devait être nécessairement amené à invoquer, à son origine, *un trouble de l'équilibre calcique*.

Certaines particularités cliniques, au demeurant, pouvaient orienter vers l'hypothèse d'un trouble du métabolisme phospho-calcique.

C'est cette hypothèse qu'ont défendue Péhu, Policard et Dufourt.

Ils constatent en effet, chez leur malade mort à 8 ans d'anémie, outre les signes radiologiques habituels de l'ostéopétrose, des calcifications des parties molles. Elles atteignent en particulier les tissus péri-articulaires, les tendons, les vaisseaux, et constituent de très volumineux calculs qui occupent les deux bassinets.

Ils constatent par ailleurs, à l'autopsie, l'existence d'adénomes parathyroïdiens.

D'autre part, sur les radiographies aussi bien qu'à l'examen direct des os, la condensation apparaît inégalement répartie : à côté de zones très denses, il existe des zones presque porotiques.

Devant ces signes particuliers : hyperplasie parathyroïdienne, calcifications extra-osseuses, zones plus ou moins décalcifiées, Péhu et ses collaborateurs font le rapprochement avec l'ostéite fibreuse de Recklinghausen.

Il s'agirait en somme, d'après eux, d'un processus essentiel de décalcification osseuse par hyperparathyroïdie, avec des mutations calciques locales, qui déterminent l'hypercalcification rencontrée seulement par endroits.

Le fait que la calcémie soit trouvée pratiquement toujours normale, s'expliquerait par la loi fondamentale de la tendance qu'a le sang de « toujours maintenir constante sa composition normale ».

En réalité, le syndrome humoral si caractéristique de l'hyperparathyroïdie fait ici défaut de façon constante.

Si dans certaines observations, nous l'avons vu, des chiffres élevés de la calcémie ont pu être constatés, ces faits restent exceptionnels — une fois seulement les phosphatases étaient augmentés — et la phosphorémie ne fut que dans deux cas anormale.

Et surtout le bilan calcique, non seulement n'est pas négatif, comme il l'est toujours, et nécessairement au cours de l'hyperparathyroïdie, mais il est positif, avec résistance aux agents mobilisateurs du calcium.

Les faits cliniques eux-mêmes sur lesquels s'appuie cette hypothèse restent exceptionnels.

Les calcifications extra osseuses sont une rareté. Elles ne sont retrouvées que par un très petit nombre d'auteurs ; outre Péhu :

— par Reiche (importantes calcifications de nombreux artères, en particulier de la radiale) ;

— par Schultze (calcifications des vaisseaux, des tendons, des ligaments et calculs rénaux) ;

— par Alexander (calcifications des vaisseaux, des tendons, des téguments).

L'hyperplasie des parathyroïdes n'est elle-même que deux fois signalée. Après Péhu en effet, seul Parenti a constaté des anomalies histologiques des parathyroïdes. Encore s'agissait-il d'une hypertrophie non adénomateuse des quatre parathyroïdes, donnant l'impression d'une glande en phase active d'hyperfonction.

Il est logique de penser, et c'est l'opinion de Parenti, que cette hypertrophie parathyroïdienne n'est pas cause de la viciation, mais représente un phénomène secondaire, ayant pour but de lutter par ostéolyse contre l'hypercalcification du tissu osseux.

Il nous semble également possible de considérer comme un phénomène secondaire, et sans doute lié à cette hyperparathyroïdie réactionnelle, les taux élevés de la calcémie parfois observés, ainsi que les calcifications des parties molles.

D'autres auteurs ont pu invoquer — plus que démontrer — des viciations endocriniennes ou vitaminiques (Kopylow et Runowa) entraînant, ainsi que

le schématise Cortes Llado, « une modification du milieu ossifiable ».

*
**

En fait, l'histologie, nous l'avons vu, conduit à penser qu'il s'agit à la base d'une anomalie, d'une viciation, des processus ostéoformateurs avec défaut de résorption de la substance fondamentale cartilagineuse et de l'os primitif.

C'est là, en définitive, la seule notion pathogénique que l'on puisse retenir, fondée sur des arguments solides.

Nous avons vu, par ailleurs, que les troubles sanguins de l'ostéopétrose trouvaient leur explication, non seulement dans un étouffement progressif des espaces médullaires, mais aussi dans une métaplasie avec transformation fibreuse du tissu médullaire.

Nous avons dit de la fragilité osseuse qu'elle pouvait sembler un signe paradoxal pour un squelette aussi dense et aussi dur.

Péhu et ses collaborateurs l'expliquent par l'existence, à côté des zones de condensations, de zones de raréfaction osseuse qui seraient le siège des fractures.

En réalité, s'il existe des zones moins denses que les autres, il n'existe pas dans l'ostéopétrose de régions décalcifiées à ce point qu'elles puissent expliquer une fracture pathologique.

Le mécanisme de la fragilité semble bien résider dans le fait que si cet os est un os dense, épais, c'est

un os imparfait, non remanié par le processus complexe de l'ostéogénèse où la résorption entre pour une si grande part, car si du fait de cette action l'os endochondral normal « diminue quantitativement, il se perfectionne qualitativement... Les travées prennent une disposition architecturale précise, en rapport avec les actions mécaniques de pression qui s'exercent dans leur région. » (Policard : l'Appareil de croissance des os longs.)

Ce sont ces mécanismes qui font défaut dans l'ostéopétrose, et l'édification seconde d'un os résistant tant aux pressions qu'aux tractions du fait de son organisation architectonique précise.

Disons enfin que l'on explique communément l'existence des bandes alternées des extrémités osseuses par l'intermittence des phénomènes pathologiques sur un os qui croît de façon constante.

Au total, des processus pathogéniques qui sont à la base de l'ostéopétrose, il faut retenir l'anomalie héréditaire du tissu mésenchymateux, atteignant le tissu médullaire, et le tissu osseux proprement dit, sans qu'il soit possible de préciser l'intimité et le mécanisme de cette dyscrasie.

CONCLUSIONS

I. — Le cas d'ostéopétrose dont nous rapportons l'observation concerne une jeune fille de 18 ans dont les parents possèdent un degré lointain de consanguinité.

Il n'existe pas chez elle de fragilité osseuse.

L'anémie est discrète et de date récente.

La particularité clinique de ce cas consiste en la multiplicité des compressions des nerfs craniens : atrophie optique bilatérale, surdité, anosmie, parésie bilatérale du glosso-pharyngien et diplégie faciale apparue à l'âge de 2 ans 1/2 et qui fut la première manifestation clinique.

II. — Décrite pour la première fois en 1904 par Albers-Schönberg, dont elle porte le nom, cette affection est aussi désignée sous le nom d'ostéopétrose, ou de maladie des os de marbre.

C'est une affection exceptionnelle. Nous en avons relevé 126 cas dans la littérature mondiale, dont 6 en France.

III. — Elle est caractérisée anatomiquement par une densification énorme des os, généralisée à tout

le squelette. Les os sont à la coupe d'une extraordinaire dureté. Les espaces médullaires sont réduits par envahissement de la corticale.

Dans certains cas, même le canal médullaire des os longs n'existe pas.

Histologiquement, l'os spongieux est encombré de multiples travées osseuses exagérément développées et irrégulièrement disposées. Les espaces médullaires sont irréguliers et très réduits. Dans certains cas, la moelle osseuse subit une métaplasie fibreuse rendant compte du type myélophtisique de l'anémie souvent observée.

IV. — Ces altérations anatomiques sont le résultat d'un vice de l'ossification consistant en un défaut de résorption de la substance fondamentale et de l'os primitivement formé, sans qu'il existe de trouble du métabolisme général phospho-calciq. Le processus pathologique commence donc tôt dans la vie ; peut-être même pendant la vie intra-utérine.

V. — Etiologiquement, c'est une affection héréditaire, se transmettant tantôt suivant le mode dominant, tantôt suivant le mode récessif. La consanguinité des parents est alors fréquente.

Il s'agit d'une dyscrasie héréditaire du tissu mésenchymateux responsable de la formation du tissu osseux et de la moelle osseuse.

La maladie d'Albers-Schönberg est entièrement différente des « ostéoscléroses généralisées » d'origine exogène, habituellement fluoriques.

VI. — Cliniquement, les seuls signes constants sont les signes radiologiques, dont la constatation entraîne le diagnostic : opacification osseuse considérable de tout le squelette avec parfois déformation en massue des épiphyses et stratifications en bandes parallèles alternativement plus claires et plus foncées.

La fragilité osseuse, due au défaut architectonique de l'os, s'observe dans la moitié des cas.

L'atrophie optique, la seule fréquente des compressions nerveuses, dans un peu moins de la moitié des cas.

L'anémie conditionne le pronostic vital de l'affection.

VII. — Ces différents signes se groupent de façons très diverses. L'allure évolutive de l'affection est variable et nous distinguons :

— des formes rapidement évolutives, formes de l'enfant avec survenue précoce et évolution rapide de l'anémie, habituelle fragilité osseuse, atrophie optique inconstante ;

— des formes lentement évolutives avec survie plus ou moins longue, parfois considérable et qui sont pluri ou pauci symptomatiques, parfois silencieuses.

Vu : *Le Doyen*,

A. BAUDOIN.

Vu : *Le Président de Thèse*,

HARVIER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERS-SCHÖNBERG (H.). — Röntgenbilder einer seltenen Knochenkrankung. (*Münch Med. Wochen.*, 1904, 51, p. 365.)
- Eine bisher nicht beschriebene Allgemeinerkrankung des Skelettes im Röntgenbild. (*Fortsch. auf dem Geb. der Röntgen.*, 1907, 11.)
- Eine seltene bisher nicht bekannte Struktur anomalie des Skelettes. (*Fortsch. auf dem Geb. der Röntgen.*, 1915, 23.)
- ALEXANDER (W.-G.). — Report of a case of so-called «marble-bones» with a review of the literature. (*Am. Jour. of Röntgen.*, 1923, X.)
- ANDERSON (H.-E.). — Grossesse compliquée d'ostéopétrose. (*Journal of Bone & Joint Surger*, vol. 20, n° 2, avril 1938.)
- ASKANAZY. — Milz Knochenmark (in *Handbuch der Spez. u. Path. Anatomie*). [Henke-Lubarsch, 1927, I/II, 891-901.]
- ASSMANN (M.). — Beiträge zur osteosklerotischen Anämie. (*Beit. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1907, XLI.)
- BAUMGARTEN — *Arb. path. anat. Inst. Tübingen*, 1899, 2, 499.
- BERNARD (P.-M.). — Ostéites bénignes (pieuotiques). (*Thèse Paris*, 1929.)
- BERNHARDT (H.). — Ein fall von Marmorknochenkrankung (Alb.-Schönberg). Milztumor und Universelle Osteosklerose. (*Münch. Med. Wochen.*, 1925, 49.)
- Ein Beitrag zur Marmorknochenkrankung. (*Klin. Wchschr.*, 1926, 5, 415.)
- BRANDL (J.) et TAPPEINER (H.). — Über die Ablagerung der Fluorverbindungen im Organismus nach Flütterung mit Fluornatrium. (*Ztschr. f. Biol.*, 1891-92, 10.)

- BISHOP (P.-A.). — Bone changes in chronic fluorine intoxication. (*Am. Jour. of Röntgen*, 1936, 35.)
- BOUCHET, CHRISTOPHE et LEDOUX-LEBARD. — Société de Laryngologie des Hôp. de Paris, séance du 20 juin 1938. (*Ann. de Laryng.*, 1939, 68-69.)
- CAPIZZANO (N.) PATERSON TOLEDO (R.), MEGY (F.), VALOTTA (J.). — Ostéopétrose généralisée, maladie régionale endémique en République Argentine. Commentaires sur 9 cas. (*Revis. de med. y cien. afines*, an I, n° 4, août 1939.)
- CAPRIGLIONI (L.). — Maladie d'Albers-Schönberg et ostéosclérose en général. (*O. Hospital*, vol. 12, n° 1, 1937.)
- CATHALA, LAPLANE et CASTAIGNE. — L'ostéopétrose. (*Rev. du Rhumatisme*, 1943, 12, 121.)
- CHAPMAN (E.-M.). — Osteosclerotic anemia. (*Am. J. M. Sc.*, 1933, 185, 171-177.)
- CLAIRMONT (P.) et SCHINZ (H.-R.). — Klinische, röntgenologische und pathologisch-anatomische Beobachtungen zur Marmorknochenkrankung. (*Arch. f. klin. Chirurgie*, 132, 1924.)
- CLIFTON (W.-M.), FRANCK (A.-A.), FREEMAN (S.). — Osteopetrosis (Barble Bones). (*Amer. Jour. Dis. of Child.*, n° 56, nov. 1938, p. 1.020.)
- COHN (M.) et SALINGER (H.). — Über ungewöhnliche Kalkanreicherung in den Gefässen und im Stützgewebe. (*Mediz. Klinik.*, 22 juin 1924.)
- COMBY (J.). — La Maladie d'Albers-Schönberg. (*Arch. de Méd. des Enfants*, n° 38, 1935, p. 359.)
- CORTÈS LLADO. — Contribution à la maladie marmoréenne des os. (*Revue d'Orthopédie*, XVIII, 1931.)
- Evolution et accroissement des os dans la maladie marmoréenne d'Albers-Schönberg. (*Journ. Inter. de Chir.*, I, janv.-févr. 1936, pp. 63-112.)
- GUNE (Mc) a. BRADLEY. — Osteopetrosis (Marble bones) in an infant. (*Amer. J. Dis. Childr.*, 1935, 48, 949.)
- DAVIS (G.-G.). — Osteosclerosis fragilis generalisata. (*Arch. Surgery*, 1922, V.)

- DE EDS (F.). — Chronic fluorine intoxication. (*Medicine*, n° 12, 1933.)
- DIJKSTRA (O.-H.). — L'ostéogénèse dans la maladie des os marmoréens. (*Ann. anat. pathol.*, fév. 1935.)
- DUPONT (J.). — L'ostéopétrose ou maladie des os marmoréens. (*Thèse Lyon*, 1930.)
- ELLIS (R.-W.-B.). — Osteopetrosis. (*Proc. of Roy. Soc. of Med.*, oct. 1934, p. 1563.)
- FIELD (C.-E.). — Albers-Schönberg disease, atypical case. (*Proc. of Roy. Soc. of Med.*, n° 32, janv. 1939.)
- FLEMMING, MOLLER a. GUDJOHNSONN. — Massive fluorosis of bones and ligaments. (*Acta Radiologica*, 1932, XIII, 269.)
- FLOOD (R.-G.). — Calcium metabolism in Marble Bone. (*California and West Med.*, 1929, 31, 203.)
- FRANK (E.-S.). — Sur un cas d'ostéopétrose. (*Man. Neder. Tyd. v. Gen. Kund.*, n° 48, nov. 1931.)
- FRIPP (A.-T.). — Albers-Schönberg disease; report of case. (*The Lancet*, nov. 1938.)
- FRELICH. — Quatre cas de tibias éburnés (ostéoste éburnante de Putti ou os marmoréens des Allemands). [*Revue d'Orthop.*, n° 1, janv. 1929.]
- GAND, CHARNOT et LANGLAIS. — Le Darmous humain. (*Bull. de l'Inst. Hygiène*, 1931, I/II, 11/13.)
- GAUVAIN (H.). — Marble bones, Alb.-Schönberg disease. (*Proc. of Roy. Soc. of Med.*, n° 32, févr. 1939.)
- GERSTEL, *Frankf. z. Path.*, 1937, 51.
- GHORMLEY (R.-K.). — A case of congenital osteosclerosis. (*John. Hopk. Hosp. Bull.*, 1922.)
- GLORIEUX. — Un cas de Marmorskelett. (*J. Belge de Rad.*, 1932, XXI, 396.)
- GODIN (K.-L. Fr. V.). — L'aspect radiologique sur des pièces d'autopsie de l'affection dite « os de marbre ». (*Fort. a. d. Geb. d. Rontgen*, t. 59, n° 2, févr. 1939 et *Presse Médicale*, n° 56, juill. 1939.)

- GOODALL (A.). — Acute myelocythæmia associated with osteosclerosis and other unusual flatures occuring in an infant. (*Edimb. Med. Journ.*, VIII, 1912.)
- GORTAN (M.). — Un caso di morbo di Al-Sch. (*Boll. e. mem. Soc. piemontese di Chir.*, 1932, 2, 769.)
- GUICHARD et FÉROLDI. — Ostéopétrose diffuse et myélose aleucémique mégacariocytaire. (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, séance du 21 avril 1942.)
- HARNAPP (G.-O.). — Zum Bilde der Marmorknochenkrankheit (*Monatsch. f. Kinderheilkunde*, 1937, 69, 1.)
- HASSLER u. KRAUSPE. — *Virchows Arch.*, 1933, 290, 193.
- HEIDGER. — *Zieglers Beitr.*, 1936, 97, 3.
- HEINE (J.). — Beiträge zur Marmorknochener Krankheit. (*Fort. a. d. Geb. d. Röntgen*, n° 3, sept. 1941.)
- HERZENBERG u. LEWIT. — *Z. Abstamm. lehre*, 1931, 59.
- HERSCHER (H.) et STEIN (J.-J.). — Osteopetrosis associated with Hodgkin's disease; review of literature and report of case. (*Am. Jour. Röntgen*, n° 43, janv. 1940.)
- HEYBROCK (N.-I.). — Un cas de maladie d'Albers-Schönberg (maladie marmoréenne) chez un nouveau-né. (*Maan. v. Kind. gen.*, juill. 1940, et *Le Nourrisson*, janv. 1940.)
- ISTRIA (A. d'). — Su di un caso di « Marmorknochen ». (*Radiol. Med.*, 1928, 65, 293.)
- KARSHNER (R.-G.). — Osteopetrosis. (*Am. Jour. of Röntges*, XVI, nov. 1926, p. 405.)
- KERR (H.-D.). — A case of osteopetrosis complicated by osteogenic sarcoma. (*Am. Jour. Röntgen and Rad. Therapy*, 1936, 35, 212/214.)
- KOPYLOW u. RUNOWA. — *Fachr. Röntgenstr.*, 1929-40, 1042.
- KRAUS (E.) et WALTER (A.). — Zur Kenntnis der Albers-Schönbergschen Krankheit. (*Med. Klin.*, XXI, 1925.)
- KRETZMAR (J.-H.) et ROBERTS (R.-A.). — A case of the Albers-Schönberg disease. (*The Brit. Med. Journ.*, avril 1936.)
- KUDRJAWTZEWA (N.). — Über Marmorknochenkrankheit. (*Arch. f. Klin.*, t. 159, mars 1930.)

- LAMB (F.-H.) et JACKSON (R.-L.). — Osteopetrosis (marble bone disease). [*Am. Jour. Clin. Path.*, n° 8, mai 1938.]
- LANG. — Etude de l'histologie des os marmoréens. (*Arch. ital. di Anat. e Istolog. pathol.*, t. VI, n° 1, janv.-févr. 1935.)
- LASSERRE (Ch.). — Les ostéopathies hypertrophiantes. (*Revue d'Orthop.*, 18, 1931.)
- LAURELL (H.) et WALLGREN (A.). — Untersuchungen über einem Fall einer eigenartigen Skeletterkrankung (osteosclerosis fragilis generalisata). [*Upsala Lakaref-Förh.*, XXV, 1920.]
- LAUTERBURG (W.). — Beiträge zur Kenntnis der osteosclerosis fragilis generalisata ». (*Schweiz. Med. Woch.*, n° 27, juillet 1928, p. 677.)
- LEHNERDT. — *Beit. path. Anat.*, 1909, 46, 486.
- LERI (A.) et JOANNY. — Une affection non décrite des os. Hyperostose en coulée. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, juill. 1922.)
- LERI et LIÈVRE — La mélorhéostose : hyperostose d'un membre en coulée. (*Presse Médicale*, 1928, 801.)
- LERICHE et POLICARD. — Les problèmes de la physiologie normale et pathologique de l'os. (Masson, 1926.)
- LIÈVRE (J.-A.). — Les os de marbre. (*Bull. médic. Paris*, nov. 1929.)
- LOREY (A.) et REYE. — Über Marmorknochen (Albers-Schönberg'sche Krankheit). [*Fort. a. d. Geb. d. Röntgen*, XXX, 1923.]
- MACCHI. — Maladie d'Albers-Schönberg chez le petit enfant. (*La Medicina Italiana*, vol. 19, n° 1, janv. 1938.)
- MERRIL (F.). — Marmorknochen with fractures. (*Am. J. Roentgenol.*, 1929, 19, 361.)
- MOZER (J.-J.). — Les ostéoscléroses diffuses. Les anémies ostéosclérotiques. (*Thèse de Genève*, 1927.)
- NADOLNY (G.). — Diffuse Osteosklerose im Kindersalter. (*Jahr. f. Kinder*, 105, 1924.)
- NANCY (A.). — Contribution à l'étude de l'ostéopétrose ou maladie d'Albers-Schönberg. (*Thèse de Bordeaux*, 1942.)
- NUSSEY (A.-M.). — Osteopetrosis. (*Arch. of Disease in Childhood*, 1938, XIII, 161.)

- PAGENSTECHER. — *Röntgenprax.*, 1935, 7, 14.
- PARENTI (C.-G.). — La maladie des os de marbre. (*La chir. degli organi di movim.*, vol. 21, F. 3, sept. 1935 et *Journ de Chir.*, n° 2, t. 48, août 1936, p. 213.)
- PEAK (Mc). — Huit cas d'ostéopétrose dans la même famille. (*Amer. Journ. of Röntgen*, n° 36, déc. 1936.)
- PÉHU (M.), POLICARD (A.) et DUFOURT (A.). — Sur un cas d'ostéopétrose généralisée (os marmoréens) chez un enfant de 6 ans. (*Lyon Médical*, t. CXLIV, n° 36, sept. 1929.)
- PIRIE (A.-H.). — The development of Marble Bones. (*Am. J. Röntgenol.*, 1930, 24, 147.)
- Marble Bone. (*Ibid.*, 1933, 30, 618.)
- PRIESEL (V.). — Marmorknochenkrankung. (*Klin. Wchschr.*, 1931, 10, 1740.)
- POLICARD (A.), PÉHU (M.), DUFOURT (A.). — Sur les mécanismes histopathologiques observés dans l'ostéopétrose (os marmoréens). [*Lyon Médical*, t. CXLIV, n° 42, oct. 1929 et *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, juin 1929, et *Presse Médicale*, 39, 1931, p. 999.]
- PUTTI. — Uno nuovo sindrome osteopatica : l'osteosi eburneizante monomelicà. (*La Chir. degli organi di moviment*, vol. XI, fasc. IV, juin 1927.)
- REICHE (F.). — Osteosklerose und Anämie. (*Munch. med. Woch.*, LXII, 1915.)
- Zur Kenntnis der osteosclerosis generalisata fragilis. (*Munch. Med. Woch.*, juin 1929.)
- ROOT (H.-J.). — Albers-Schönberg disease. (*Am. Jour. of dis of Childr.*, vol. 49, n° 4, avril 1935.)
- SCHALLOW (T.-A.), WARREN (B.), DAVIS et FARRELL (J.-T.). — Osteopetrosis. (*Ann. of Surg.*, sept. 1934.)
- SCHULTZE (F.). — Das Wesen des Krankheitsbildes der Marmor-knochen. (*Arch. f. Klin. Chir.*, t. 118, 1921.)
- SEANI (H.-R.). — A case of Alb.-Sch. disease. (*Brit. J. Surg.*, 1927, 14, 657.)

- SCHMIDT (M.-B.). — Über angeborene Osteosklerose. (*Verhandh., d. Deutsch. Path. ges.*, 1907, II, 288.)
- Über Osteosklerotische Anämie u. Alb.-Sch. Krankheit. (*Ziegler Beit.*, 1927, 77, 157.)
- SICK. — Über drei Fälle einer seltenen Skeletterkrankung (Marmorknochen nach Albers-Schönberg). [*Fest. z. Feier. d. 25 jah. Best. d. Eppend. Krank.*, 1914.]
- SPÉDER (E.). — L'ostéopétrose de la fluorose phosphatique de l'Afrique du Nord. (*Algérie Médicale*, n° 104, août 1936.)
- L'ostéopétrose généralisée ou Marmorskelett n'est pas une maladie rare. (*Maroc Médical*, 15 mars 1936.)
- WOLF. — *Beitr. path. Anat.*, 1932, 89, 151.
- WORTIS (H.). — Osteopetrosis (Marble Bones). [*Am. Jour. of dis. of Child.*, vol. 52, nov. 1936.]
- ZADEK (K.). — Osteosklerotische Anämie. (*Klin. Wchschr.*, 1928, 7, 1848.)
- ZALESKI. — *Bull. Soc. Radiol. méd. de France*, 1932, 20, 134.
- ZWERG u. LAUBMANN. — *Erg. med. Strahlenforchs.*, 1936, 7, 95.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
OBSERVATION	15
HISTORIQUE	35
Symptomatologie	38
1° Signes radiologiques osseux	39
2° Morphologie générale	45
3° Fragilité osseuse	47
4° Compressions des nerfs craniens	50
5° Troubles sanguins	53
6° Signes humoraux	58
Formes cliniques - Evolution	62
— Date d'apparition	69
Pronostic - Thérapeutique	73
Etiologie	75
— Les « ostéoscléroses exogènes »	75
— Héritéité	78
Diagnostic	82
Anatomie pathologique	86
Anatomie macroscopique	86
Anatomie microscopique	88
Pathogénie	91
CONCLUSIONS	97
BIBLIOGRAPHIE	101

